www.kosombe.or.kr
http://conference22.kosombe.co.kr/

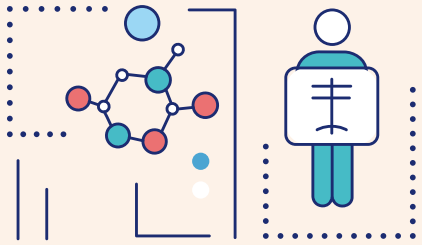


60th KOSOMBE Autumn Conference 2022

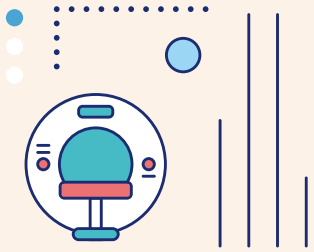
'22 대한의용생체공학회 추계 학술대회

'22 국제의용생체공학 심포지엄

'22 IBES (International Biomedical Engineering Symposium)







3THU.-5SAT. Nov. 2022 인천 파라다이스시티 호텔

다시 다함께, 건강한 미래로 LEAP Leaders of Energetic, Active and Prosperous **Future**

주최 대한의용생체공학회 The Korean Society of Medical & Biological Engineering

주관 대한의용생체공학회 The Korean Society of Medical & Biological Engineering 서울대학교 SEOUL NATIONAL UNIVERSITY BK FOUR 21

후원 인천관광공사 Incheon Tourism Organization

Sponsored by

Ray BiLab MEK MMIL-R LEADERS SYSTEMS SNUH 서울대학교병원 혁신의료기기 실증지원센터 NETERA BIOPAC Systems, Inc. wmit

연세대학교 의과대학 YONSEI UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICINE 융합의학과 디지털헬스케어전공 SNUH 서울대학교병원 혁신의료기술연구소 dongguk UNIVERSITY KMEDIhub tSNE (주)태성에스엔이 DIAMEDI OSD GHLAB

디지털헬스케어 기업 지원사업 안내



인허가 및 보험등재 지원

- 임상시험(탐색/확증) 지원 및 사용적합성 지원
- 규제과학(RA) 전문가 교육
- 인허가 컨설팅 및 기업지원사업
- 보험등재 컨설팅
- 소프트웨어 밸리데이션, 사이버 보안 보고서 컨설팅 지원
- 디지털헬스케어 전문가 기술지도

시험검사

- 개발 제품의 신뢰성, 내구성 검증
- 국내·외 공통 시험 환경 제공
- 계측 장비 및 안전성 예비시험 지원
- EMC 시험 및 디버깅 전문가그룹 지원
- 인허가를 위한 시험성적서 발급 지원
- IoMT 개발을 위한 장비 활용 지원

마케팅 및 수출 지원

- 국내·외 전시회 참가지원
- 강원의료기기전시회(GMES) 개최
- 광고 및 홍보물 제작지원

디자인, 설계 및 시제품 제작

- 제품 디자인 컨셉 설정
- 디자인 설계 및 모델링·렌더링
- 2D 도면화, 3D 모델링
- 구동부메커니즘 설계
- 부품 정밀 가공
- 3D 프린팅
- 후처리 가공 조립, 검토
- APP 개발

인력양성

- 디지털헬스케어 분야 학위/비학위 과정 개설 운영
- 산업체 재직자 대상 온라인 교육과정 운영
- 디지털헬스케어 개발기업을 위한 교육교재개발

지원대상

국내 디지털헬스케어 제조기업

아이디어 컨설팅

- 디지털헬스케어 산업동향 보고서 발간
- 국내·외 시장정보지 (Global Data, Frost Sullivan) 구축 및 활용지원
- 국제규격(ISO, IEC) 열람지원
- 아이디어 컨설팅 및 제품화 연구
- 제품의 기술적 타당성 검토

네트워크

- 디지털헬스케어 얼라이언스
- 정보보호협의체
- 산·학·연·병 연구회
- 세미나 및 포럼



지원문의 | (재)원주의료기기테크노밸리 디지털헬스케어팀 T 033-760-6154 E jennifer@wmit.or.kr

주관 wmit (재)원주의료기기테크노밸리

참여 ktl 한국산업기술시험원 Korea Testing Laboratory · 원주세브란스기독병원 WONJU SEVERANCE CHRISTIAN HOSPITAL · SAMSUNG 삼성서울병원 · 연세대학교 산학협력단 · 건강보험심사평가원 · SHA 한국스마트헬스케어협회 Korea Smart Healthcare Association

회장 인사말



존경하는 대한의용생체공학회 회원 여러분,

지난 춘계학술대회를 온라인 학술대회로 치루면서 회원 여러분께 많은 아쉬움이 있었습니다. 오랜 갈증 끝에 이번 추계학술대회는 COVID-19로 인한 어려움과 우려에도 불구하고 학회 회원 분들의 뜨거운 열기와 성원에 힘입어 2022년도 추계학술대회를 인천 영종도 파라다이스시티 컨벤션에서 개최하게 되었습니다. 추계학술대회 참가자 여러분께 감사드리고 환영합니다.

이번 학술대회의 주제는 "다시 다함께, 건강한 미래로 / LEAP (Leaders of Energetic, Active & Prosperous) Future"입니다. COVID-19 팬더믹 이후의 의료패러다임에 부응할 수 있는 의료기술을 함께 논의하는 자리를 마련하였습니다.

이번 학술대회에서는 전통적인 의공학 분야 외에 의료기기 규제(Regulatory Affair) 분과를 추가하여 의료기기 개발과 신뢰성 향상을 위한 인력양성과 정보교류에 우리 학회가 주도적인 역할을 하도록 준비하였습니다. 또한 International Biomedical Engineering Symposium (IBES)도 병렬로 개최하여 외국 연구진들과의 활발한 교류를 위한 프로그램도 준비되어 있습니다. 의공학 분야의 다양한 연구 결과뿐만 아니라 국내외 기업들의 새로운 제품에 대한 소개, 그리고 다양한 의료기기 관련 제도에 대한 최신 지견이 소개되어 참석자들 간의 활발한 토론의 장이 펼쳐지게 됩니다. 의공학 분야의 교육 및 연구자, 제조자, 임상의사, 정책수립 및 실행자들이 모두 한자리에서 모여 생산적 네트워킹을 하는 국내 유일의 학술대회입니다.

이번 학술대회를 준비를 위해 애써주신 서울대학교 김성완 조직위원장을 비롯한 조직위원, 그리고 김광기, 유홍기, 임창환 학술이사를 포함한 모든 학술위원님들께 진심으로 감사드립니다.

특히 어려운 시기에 이번 학술대회 장소 섭외와 프로그램 구성 등 아낌없는 수고를 해 주신 서울대학교 서종모 교수님께 학회를 대신하여 특별한 감사를 드립니다.

이번 대한의용생체공학회 추계학술대회가 참가자 모두에게 유익하고 즐거운 학술대회가 되도록 적극적인 참여를 부탁드립니다. 감사합니다.

대한의용생체공학회 회장 **정 동 근**

조직위원장 인사말



존경하는 대한의용생체공학회 회원님들께,

대한의용생체공학회 40주년을 기념하던 2019년으로부터 3년의 시간이 흘렀습니다. 이제 COVID-19를 극복하고, "다시 다함께, 건강한 미래로 / LEAP (Leaders of Energetic, Active & Prosperous) Future"라는 구호 아래, 3년 전 모였던 그 자리에서 다시 뵙게 되었습니다.

뇌공학, 바이오칩, 생체계측, 생체소재, 생체역학 및 의료로봇, 의광학, 의료기기 및 임상, 의료영상, 의료기기 규제(Regulatory Affair) 분과에 훌륭한 연자들을 모셔서 풍성한 학술 교류의 장이 되도록 힘써주신 학술위원님들께 감사드립니다. International Biomedical Engineering Symposium (IBES)에 참석해주신 외국 교수님들께도 고마움을 전합니다. 오랜만에 직접 포스터와 부스 관람을 하시면서 영상으로만 뵙던 지난 시간의 아쉬움을 달래시고, 신진 연구자들의 활발한 활동과 선배님들의 뛰어난 업적을 되새기는 자리에도 함께 해 주십시오.

저희들의 준비는 회원 여러분들의 학술 활동을 도와드리는 약소한 토대일 뿐입니다. 교육, 연구, 특별 세션 모두, 회원 여러분들의 뛰어난 지혜와 강연이 모여 있기에, 대한의용생체공학회는 날로 융성하고 있습니다. Before COVID (BC) – After Disease (AD)라는 이야기도 있듯이, 코로나바이러스 대유행 이후를 시작하는 새로운 출발점에서, 회원 여러분들과 함께 희망을 써 나가고 싶습니다.

지난 다섯 번의 온라인 학술대회를 성공적으로 이끌어주신 모든 분들에게 감사드리며, 금번 학회도 성공적으로 진행되도록 최선을 다하겠습니다.

학술대회 조직위원장
서울대학교 의과대학 의공학교실 김성완

조직위원
이재성(서울대학교병원 핵의학교실), 김영수, 윤형진, 최영빈, 이정찬(서울대학교 의공학교실)
공현중, 방영봉, 김광수, 이사람, 김영곤, 정지홍, 백창훈(서울대학교병원 융합의학과)
서종모(서울대학교 공과대학 전기정보공학부)

학술이사
김광기(가천대학교), 서종모(서울대학교), 임창환(한양대학교), 유홍기(KAIST)

대한의용생체공학회 제29대 임원

직책	성 명	소 속
회장	정동근	동아대학교
수석부회장	김명남	경북대학교
부회장	이규백	고려대학교
	이재화	한국의료기기공업협동조합
감사	최민주	제주대학교
	김인영	한양대학교
총무이사	신항식	울산의대 서울아산병원
재무이사	이정현	경북대학교
	윤종인	대구가톨릭대학교
기획이사	남윤기	KAIST
	강태건	고려대학교
학술이사	김광기	가천대학교
	서종모	서울대학교
	유홍기	KAIST
	임창환	한양대학교
편집이사	태기식	건양대학교
	이재성	서울대학교
교육이사	윤용현	대림대학교
	최병철	춘해보건대학교
	조성보	가천대학교
	신현정	KAIST

직책	성 명	소 속
정보전산이사	기재홍	연세대학교
	최성욱	강원대학교
홍보이사	안원식	경희대학교
	정윤경	인제대학교
산학협력이사	이레나	이화여자대학교
	서수원	대구경북첨단의료산업진흥재단
	임용훈	오송첨단의료산업진흥재단
	양명배	원주의료기기테크노밸리
	차병열	김해의생명진흥원
국제협력이사	김철홍	포항공과대학교
	최영빈	서울대학교
융합특임이사	조영호	국립암센터
	김법민	고려대학교
	구성욱	연세대학교
	오정환	부경대학교
	유문호	전북대학교
	이종하	계명대학교
	최진승	건국대학교
	박성윤	동국대학교

학술위원회 명단

분과	성 명	소 속
학술이사	김광기	가천대학교
	서종모	서울대학교
	임창환	한양대학교
	유홍기	KAIST
뇌공학	정의헌	GIST
	성준경	고려대학교
	박영균	KAIST
	전상범	이화여자대학교
	김도원	전남대학교
생체계측	구정훈	계명대학교
	김형식	건국대학교
	오동인	경희대학교

분과	성 명	소 속
생체계측	황한정	고려대학교(세종)
	남기창	동국대학교
의료영상	양세정	연세대학교
	염정열	고려대학교
	김민우	부산대학교
	김재일	경북대학교
	최장환	이화여자대학교
바이오칩	정아람	고려대학교
	곽봉섭	동국대학교
	정세훈	인제대학교
	구자현	고려대학교
	성혜정	KIST

분과	성 명	소 속
의광학	김재관	GIST
	주철민	연세대학교
	김정민	서울대학교
	이창호	전남대학교
	고태식	전북대학교
	김필한	KAIST
	김종진	한국전기연구원
생체소재	황석원	고려대학교
	박천권	성균관대학교
	유기준	연세대학교
	정윤경	인제대학교
	주진명	UNIST

분과	성 명	소 속
생체역학	태기식	건양대학교
	임도형	세종대학교
	권보미	세종대학교
	신현정	KAIST
의료기기/임상	주세경	울산대학교
	박성민	포항공과대학교
	박정훈	서울아산
	공현중	서울대병원
	최종민	삼성전자
	이병훈	한양대학교
의료기기규제	김영모	건양대학교
	이유경	순천향대학교
	최낙의	(주)팀누비즈

조직위원회 명단

직위	성 명	소 속
준비위원장	김성완	서울대학교 의과대학 의공학교실
위원	최영빈	서울대학교 의공학교실
	이정찬	서울대학교 의공학교실
	이재성	서울대학교병원 핵의학교실
	공현중	서울대학교병원 융합의학과
	백창훈	서울대학교병원 융합의학과

11월 3일 목요일

	Room BC	Room DE
14:00-15:30	갤럭시 와치와 함께하는 건강 경험 확대	중개 뉴로포토닉스
15:30-17:00	네이버가 하는 디지털 헬스케어	의료기기 인허가 과정 소개

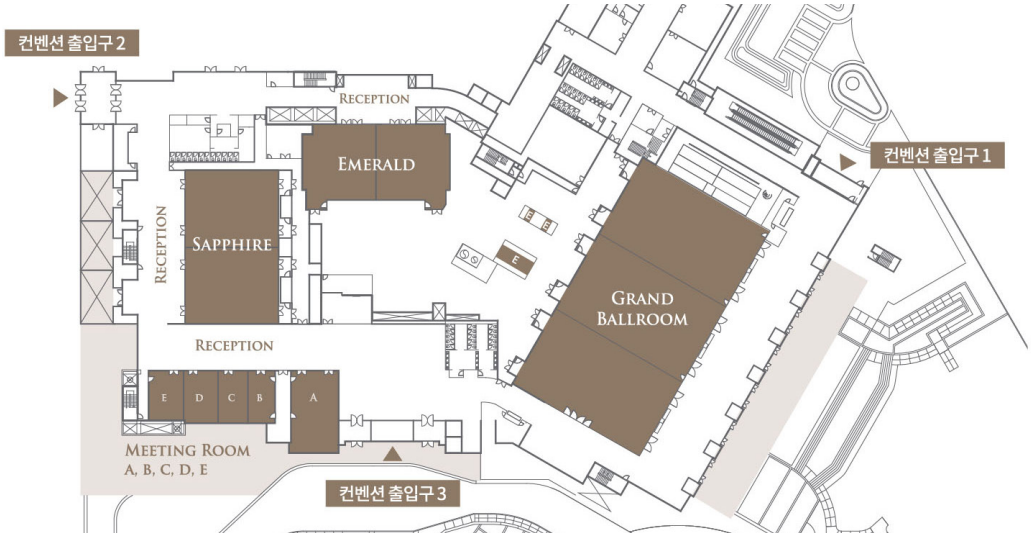
11월 4일 금요일

	Grand A	Grand B	Grand C	Room A	Room BC	Room DE
08:30-09:50	IBES/KOSOMBE I: Neural Prosthesis	뇌신경공학	의료영상 I	포스터 2분발표(사전제출비디오 연속상영)		
09:50-11:10	IBES/KOSOMBE II: Neural Engineering	생체역학/의료로봇	의료영상 II	평의원회	의료기기/임상	뇌-컴퓨터인터페이스 한양대
11:10-11:25	개회식					
11:25-12:20	Plenary Talk					
12:20-13:30	총회 및 점심					
13:30-14:50	IBES/KOSOMBE III: Advances in Healthcare	의광학	우수논문상/ 젊은연구자상	한국연구재단 기초연구 사업 설명회 및 연구자 간담회	원주의료기기 테크노밸리	동국대/ 연세대/ 성균관대 의료기기산업학과
14:50-16:10	IBES/KOSOMBE IV: Data Science I	생체소재	의료기기규제	Ansys Technology : 컴퓨터 모델링과 시뮬레이션(CM&S)	학생구연경연 1 생체계측 바이오칩 의료영상	연세대 의료기기산업학과
16:10-17:40	IBES/KOSOMBE V: Data Science 2	포스터 발표(포스터 보드 앞 개별 발표)				
18:00-21:00		만찬				

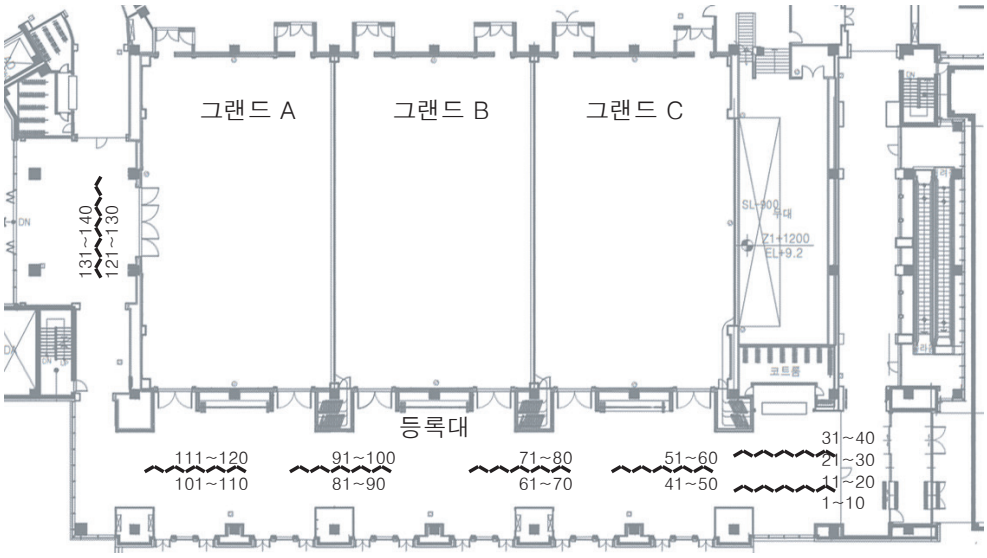
11월 5일 토요일

	Sapphire A	Sapphire B	Emerald
08:30-09:50	생체계측	학생구연경연 2 뇌/신경공학 의료기기 생체소재	포스터전시
09:50-11:10	여성과학자	바이오센서/바이오칩	
11:25-12:00	폐회식		

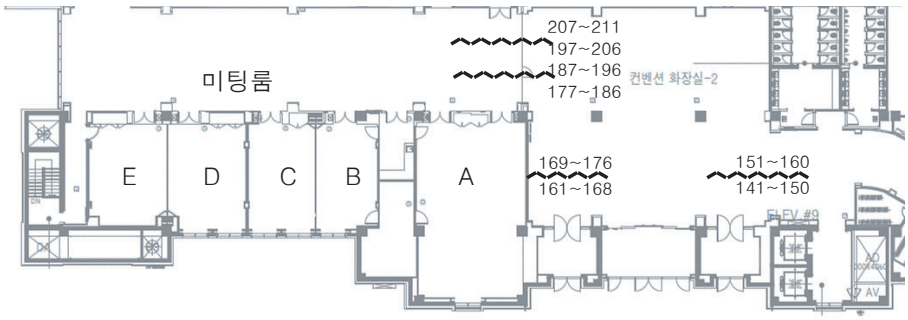
학술대회장 안내도



11월 4일(금) 포스터 전시 번호: 그랜드볼룸 복도



11월 4일(금) 포스터 전시 번호: 미팅룸 주변



2022년 11월 3일 (목, 1일차)

대한의용생체공학회 교육강좌 I — Room BC: 1400-1700

1400-1530 **갤럭시 와치와 함께하는 건강 경험 확대**
이성철 *삼성전자(주)*

1530-1700 **네이버가 하는 디지털 헬스케어**
유한주 *네이버(주)*

대한의용생체공학회 교육강좌 II — Room DE: 1400-1700

1400-1530 **중개 뉴로포토닉스**
정의헌 *광주과학기술원 의생명공학과*

1530-1700 **의료기기 인허가 과정 소개**
김재관 *광주과학기술원 의생명공학과*

"이 발표논문집은 정부재원(과학기술진흥기금 및 복권기금)으로 한국과학기술단체총연합회의 지원을 받아 발간되었음"

4 November 2022 (Friday, DAY 2)

International Biomedical Engineering Symposium (IBES) at Korean Society of Medical and Biological Engineering (KOSOMBE) Annual Meeting

supported by the GoGE/SDG of Seoul National University (SNU) BK21 Education and Research Program for Future ICT Pioneers, the SNU Project Group for Education and Research in Medical AI, and the MD-PhD/Medical Scientist Training Program of SNU.

IBES/KOSOMBE: Neural Prosthesis — **Grand Ballroom A: 0830-0950**

Chair: Joonsoo Jeong *School of Biomedical Convergence Engineering, Pusan National University*

0830-0840 Multi-echo sandwich spatial saturation neuromelanin imaging (sandwichNM multi-echo) assessing NM-sensitive images
Sooyeon Ji, Eun-Jung Choi, Beomseok Sohn, Kyoungwon Baik, Eung Yeop Kim, In Seong Kim, Jin Wook Choi, Seongbeom Park, Soohwa Song, Dong Hoon Shin, Phil Hyu Lee, Jongho Lee
Department of Electrical and Computer Engineering, Seoul National University, Department of Radiology, Severance Hospital, Department of Radiology, Samsung Medical Center, Siemens Healthineers Ltd., Department of Radiology, Ajou University School of Medicine, Ajou University Medical Center, Heuron Co., Ltd.

0840-0850 Responses of retinal ganglion cells to current and voltage stimulation according to the surface of stimulation
Hee Soo Jeong, Seoyoung Hwang, Hyerim Park, Sang Beom Jun
Department of Electronic and Electrical Engineering, Ewha Womans University; Graduate Program in Smart Factory, Ewha Womans University; Seoul National University Hospital; Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University

0850-0900 Design and Analysis of Thermal Effect of Spiral Planar Coils for Artificial Retina Using COMSOL Multiphysics®
Jisung Kim, Jongmo Seo
Electrical and computer Engineering, Seoul National University

0900-0910 Flexible electrodes design with singled side polyimide tape and UV laser patterned gold sheet
Hyunbeen Jeong, Jisung Kim, Jongmo Seo
Electrical and computer Engineering, Seoul National University

0910-0925 Durability Evaluation of Manufacturable 32-channel Intracochlear Electrode Array
Gwangjin Choi, Yoonhee Ha, Soowon Shin, Junewoo Hyun, Sangwoo Kim, Kyou-Sik Min
TODOC Co., Ltd.

0925-0950 **Update on Seoul Artificial Retina Project**
Changhoon Baek *Seoul National University Hospital*

IBES/KOSOMBE: Neural Engineering — Grand Ballroom A: 0950–1110

Chair: Sang Beom Jun *Department of Electronic and Electrical Engineering, Ewha Womans University*

0950–1015 **Tagging and manipulating neural ensembles to help treat brain illness**
Jung Ho Hyun, *DGIST*

1015–1025 Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS)
Ji-Yeon Lee, Seo-Hyun Kim, Mi-Hye Na, Ye-jin Choi, Yu-jin Jang, Jee Eun Sung, Sang Beom Jun
Department of Electronic and Electrical Engineering, Ewha Womans University; Graduate Program in Smart Factory, Ewha Womans University; Department of Communication Disorders, Ewha Womans University; Brain & Cognitive Sciences, Ewha Womans University

1025–1035 An Ultralow Power Wireless ECoG Microsystem for Implantable Bidirectional Brain Machine Interface
Chae-Eun Lee, Joonyoung Lim, Yu Ri Kim, Chieun Choi, Yoon-Kyu Song
Department of Transdisciplinary Studies, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University; Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University

1035–1105 **Optogenetic approaches to visual cortical prosthesis**
Patrick Degenaar
Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

KOSOMBE: Opening Ceremony — Grand Ballroom ABC: 1110–1125

KOSOMBE/IBES: Plenary Talk — Grand Ballroom ABC: 1125–1220

Chair: Kwang Seok Park *Department of Biomedical Engineering, Seoul National University*

1125–1220 **Advances in Health Technology and its Translation in COVID-19 Times**
Nigel Lovell, *Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales*

KOSOMBE: Business Meeting — Grand Ballroom ABC: 1220–1330

IBES/KOSOMBE: Advances in Healthcare — Grand Ballroom A: 1330–1450

Chair: Kyo-In Koo *Department of Biomedical Engineering, Ulsan University*

1330–1355 **The present and future of minimally invasive surgery: the cases of Urology**
Jae Young Park, *Department of Urology, Korea University*

1355–1420 **Tear glucose measurement with smart biosensor with nanoparticle embedded contact lens**
Hee-Jae Jeon, *School of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University*

1420–1450 **Tools for quantitative measurement of molecular, cellular and tissue parameters for biological applications**
Kristof Ivan, *Pázmány Péter Catholic University*

IBES/KOSOMBE: Data Science in Biomedical Engineering I — Grand Ballroom A: 1450–1610

Chair: Hyoun-Joong Kong *Transdisciplinary Department of Medicine and Advanced Technology, SNUH*

1450–1515 **Data protection with confidential computing**
Byoungyoun Lee *Electrical and computer Engineering, Seoul National University*

1515–1545 **The Long Path to Usable AI**
Barbara Di Camillo *University of Padova*

1545–1610 **Emerging Technologies of AI for Medical Image Analysis**
Kyu-Hwan Jung *Samsung Advanced Institute for Health Sciences and Technology, Sungkyunkwan University*

IBES/KOSOMBE: Data Science in Biomedical Engineering II — Grand Ballroom A: 1610–1745

Chair: Sangmin Park *Department of Biomedical Science, Seoul National University Graduate School*

1620–1645 **Clinical Implications of AI and Explainable AI in Medicine**
Jooyoung Chang *XAIMED*

1645–1655 An eye-tracking algorithm for diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo using convolutional neural networks
Yerin Lee, Yuseong Chu, Kyungdeok Seo, Young Joon Seo, Sejung Yang
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University; Department of Otorhinolaryngology, Research Institute of Hearing Enhancement, Yonsei University Wonju College of Medicine

1655–1705 Stable Biomarker selection algorithm via machine learning
Youngro Lee, Macro Cappellato, Barbara Di Camllio
Seoul National University, University of Padova

1705–1715 Retinal Fundus Image Generation and Modification using Deep Learning Diffusion Model
Sehun Kim, Jaewon Kim, Jooyoung Chang, Sang Min Park
Department of Statistics, Seoul National University; Department of Biomedical Science, Seoul National University Graduate School

1715–1725 Superpixel-wise guided adversarial explanation: A counterfactual method to reveal clinical rationale of DNNs
Jaewon Kim, Jooyoung Chang, Seulggie Choi, Sang Min Park
Department of Biomedical Science, Seoul National University Graduate School

1725-1735 Association of Antibiotic Exposure with Subsequent Thyroid Cancer Risk

Sun Jae Park, Minseo Kim, Sang Min Park

Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine; College of Medicine, Jeonbuk National University; Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine

1735-1745 Associations of cholecystectomy with metabolic health changes and incident cardiovascular disease: A Retrospective Cohort Study

Sangwoo Park, Sang Min Park,

Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Graduate School; Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital

2022년 11월 4일 (금, 2일차)

대한의용생체공학회 초청강연: 뇌신경공학 — Grand Ballroom B: 0830-0950

좌장: 정의헌 *광주과학기술원 의생명공학과*

0830-0900 **실시간 신경신호시각화 및 다중 폐루프 신경자극을 위한 무선 엣지 컴퓨팅 디바이스**
이성규 *한국전자통신연구원(ETRI)*

0900-0925 **영장류 동물 모델을 이용한 뇌-기계 인터페이스 연구**
손정우 *가톨릭관동대학교 의학과/국제성모병원*

0925-0950 **파이버 기반 차세대 신경 인터페이스**
박성준 *한국과학기술원 바이오및뇌공학과*

대한의용생체공학회 초청강연: 생체역학/의료로봇 — Grand Ballroom B: 0950-1100

좌장: 태기식 *건양대학교 의공학과*

0950-1015 **수중환경에서의 생체신호계측과 수중치료/재활에서의 활용**
노연식 *University of Massachusetts Amherst*

1015-1040 **집적감각신경보철을 이용한 신경망 재조직과 운동재활**
박한규 *성균관대학교 글로벌바이오메디컬 공학과*

1040-1110 **의료로봇의 현황과 전망**
조영호 *국립암센터*

대한의용생체공학회 초청강연: 의광학 — Grand Ballroom B: 1330-1450

좌장: 주철민 *연세대학교 기계공학부*

1330-1400 **의광학 연구 아이디어 사업화**
정병조 *연세대학교(미래) 의공학부*

1400-1425 **딥러닝 기반 생체광학영상의 품질 향상**
이창호 *전남대학교 핵의학과, 인공지능융합과, 의공학협동과정*

1425-1450 **적응 광학을 이용한 isoSTED 현미경의 3차원 초고분해능 이미징**
이동령 *숭실대학교 기계공학부*

대한의용생체공학회 초청강연: 생체소재

Grand Ballroom B: 1450-1610

좌장: 황석원 *고려대학교 KU-KIST 융합대학원*

1450-1520 **생체광학/전자소자 구현을 위한 실크 단백질**
김성환 *한양대학교 바이오메디컬공학전공*

1520-1545 **조직 보철용 신축성 생체전자소재**
손동희 *성균관대학교 전자전기공학부*

1545-1610 **웨어러블 에너지 시스템과 인공 근육**
최창순 *동국대학교 융합에너지신소재공학과*

2022년 11월 4일 (금, 2일차)

대한의용생체공학회 초청강연: 의료영상 I
Grand Ballroom C: 0830-0950

좌장: 최장환 *이화여자대학교 AI 융합학부*

0830-0855 **피부과 분야에서 의료영상 인공지능활용**
이솔암 *원주세브란스기독병원 피부과*

0855-0920 **Concept-based Interpretation for Understanding Chest X-ray Analysis Models**
김성태 *경희대학교 컴퓨터공학부*

0920-0950 **의학영상 혁신을 따라 걸어온 길**
김종효 *서울대학교 융합과학기술대학원*

대한의용생체공학회 초청강연: 의료영상 II
Grand Ballroom C: 0950-1110

좌장: 염정열 *고려대학교 바이오의공학부*

0950-1030 **뇌영상연구의 현재와 미래**
조장희 *고려대학교 뇌융합연구센터, 녹색생산기술연구소*

1030-1050 **저선량 CT 영상 노이즈 저감을 위한 CT 손실 함수 구현**
백종덕 *연세대학교*

1050-1110 **Photon Counting CT**
조민국 *㈜오스템*

대한의용생체공학회 개회식
Grand Ballroom ABC: 1110-1125

대한의용생체공학회 기조강연
Grand Ballroom ABC: 1125-1220

좌장: 박광석 *서울대학교 의과대학 의공학교실*

1125-1220 **Advances in Health Technology and its Translation in COVID-19 Times**
Nigel Lovell, *Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales*

대한의용생체공학회 총회
Grand Ballroom ABC: 1220-1330

대한의용생체공학회 초청강연: 젊은 연구자상/우수논문상 — Grand Ballroom C: 1330-1440

좌장: 김동욱 *전북대학교 바이오메디컬공학부*

1330-1400 Wireless Bioresorbable Electronic System Enables Sustained Non-Pharmacologic Neuroregenerative Therapy
구자현 *고려대학교 바이오의공학부*

1400-1430 Technological advances in electrochemical biosensors for the detection of disease biomarkers
황교선 *경희대학교 의과대학*

1430-1440 만성 허리통증 환자의 관성 센서 기반 허리 안정화 훈련이 몸통 근육 활성도와 두께에 미치는 영향
태기식 *건양대학교 의공학과*

대한의용생체공학회 초청강연/세션: 의료기기규제 — Grand Ballroom C: 1450-1610

좌장: 김영모 *건양대학교 의공학부*

1450-1520 **의료기기 신뢰성 향상을 위한 방법론 연구 및 개발**
김영모 *건양대학교 의공학부*

1520-1545 **임상평가: 의료기기 전주기 종합예술**
이유경 *순천향대학교 의과대학*

1545-1555 시선분석을 통한 소프트웨어 의료기기 화면 구성 탐색연구
박성준, 박은서, 안동휘, 류예나, 최준희, 이정찬, 이사람
서울대학교병원 융합의학과, 서울대학교 협동과정 바이오엔지니어링학과, 서울대학교 의과대학 의공학교실, 서울대학교의학연구원 의용생체공학연구소, 서울대학교 의과대학 의학과

1555-1605 의료기기 개발 과정에 국제규격 요구사항 적용
최준희, 박은서, 류예나, 이사람, 이정찬
서울대학교 대학원 협동과정 바이오엔지니어링 전공, 서울대학교 대학원 융합전공, 혁신의과학, 서울대학교병원 융합의학과, 서울대학교 의과대학 의학과, 서울대학교 의과대학 의공학교실, 서울대학교병원 의생명연구원 혁신의료기술연구소

대한의용생체공학회 포스터 발표 — Grand Ballroom ABC: 1620-1800

2022년 11월 4일 (금, 2일차)

대한의용생체공학회 포스터 2분 동영상 발표 — Room A: 0830-0950

0830-0936 의료영상 포스터 번호 1-33

대한의용생체공학회 평의원회 — Room A: 0950-1110

과학기술정보통신부/한국연구재단 사업 설명회 — Room A: 1330-1430

1330-1430 **기초연구사업 설명회 및 연구자 간담회**
한국연구재단 ICT융합연구단장 : 이상민 (sanglee@nrf.re.kr)
한국연구재단 ICT융합연구단 PO : 천기우 (kwchun@@nrf.re.kr)
한국연구재단 ICT융합연구단 담당 : 변상호 (shbyun@nrf.re.kr)

Ansys Technology: 컴퓨터 모델링과 시뮬레이션 — Room A: 1450-1605

1450-1505 의료 산업에서 컴퓨터 시뮬레이션(CM&S) 기술의 활용 가치와 필요성
나혜령 *㈜태성에스엔이*

1505-1520 이식형 의료기기의 MRI EMI 분석 및 Ansys 인체 모델
김태형 *ANSYS KOREA*

1520-1535 심혈관용 스텐트 구조 설계를 위한 앤시스 솔루션
하효준 *㈜태성에스엔이*

1535-1550 호흡기 환자를 위한 분말 흡입기 설계 및 성능 평가
이성제 *㈜태성에스엔이*

1550-1605 감염병 예방 효과를 위한 살균제의 실내 확산 현상 모델링
염기환 *㈜태성에스엔이*

대한의용생체공학회 포스터 발표 — Grand Ballroom ABC: 1620-1800

2022년 11월 4일 (금, 2일차)

대한의용생체공학회 포스터 2분 동영상 발표 — Room BC: 0830-0950

Room B

0830-0840	의광학	포스터 번호 34-38
0840-0936	뇌/신경공학	포스터 번호 39-66

Room C

0830-0846	의료기기/임상	포스터 번호 91-128

대한의용생체공학회 초청강연: 의료기기/임상 — Room BC: 0950-1110

좌장: 주세경 *울산대학교 의공학전공*

0950-1015 **의료기기 개발과 사용적합성테스트**
이사람 *서울대학교병원 융합연구클리닉*

1015-1040 **약물과 펩타이드가 코팅된 스텐트의 재내피화와 재협착 억제 효과**
박준규 *씨지바이오*

1040-1105 **스텐트: 임상 미 충족 수요 기반 응용기술 개발**
박정훈 *서울아산병원*

대한의용생체공학회 학생구연경연 1 — Room BC: 1450-1650

1450-1505 안구전도를 이용한 안구 움직임 패턴 기반 새로운 개인 인증 시스템 개발
김현섭, 김정환, 김채윤, 곽휘권, 임창환
한양대학교 융합전자공학과, 한양대학교 HY-KIST 바이오융합학과, 한화시스템

1505-1520 GAN을 통한 리드I 으로부터 V 시리즈 심전도 생성
윤기원, 최상훈, 윤홍균, 주세경
울산의과대 의공학과

1520-1535 심전도 데이터 증강 기법 – Graph Data Augmentation
임정화, 김경근, 박영준, 주성훈, 장원석
연세대학교 의료기기산업학과, VUNO, 원주세브란스기독병원 심장내과

1535-1550 메틸화된 DNA 검출을 위한 폴리디아세틸렌 기반의 이중-신호 광학 센서
사공희연, 정윤경
인제대학교 나노융합공학과, 인제대학교 의공학과

1550-1605 An Enhanced 3D Residual Channel Attention Network for CT image Super-resolution
설유진, 이재성
서울대학교 바이오엔지니어링 협동과정, 서울대학교병원 핵의학과, (주)브라이토닉스

1605-1620 Multi-class paranasal sinuses segmentation using 3D-Unet
이주희, 김영재, 김선태, 김광기
가천대학교 보건과학대학 의용생체공학과, 가천대학교 길병원 의료기기R&D센터, 가천대학교 길병원 의료기기융합센터, 가천대학교 길병원 이비인후과, 가천대학교 의과대학 의예과, 가천대학교 가이스트 융합의과학원

1620-1635 비지도 학습 기반의 멀티 슬라이스 이미지 디노이징 프레임 워크
전선영, 최장환
이화여자대학교 엘텍공과대학 휴먼기계바이오공학

1635-1650 3차원 디지털 치과 스캐너 데이터의 방향 재정렬을 위한 딥 러닝 기반 치아 특징점 탐지 알고리즘
이세나, 한중훈, 추유성, 진용규, 양세정
연세대학교 의공학과, 디오코

2022년 11월 4일 (금, 2일차)

대한의용생체공학회 포스터 2분 동영상 발표 — Room D: 0830-0950 / Room E: 0830-1100

Room D

0830-0848	바이오센서/바이오칩	포스터 번호 67-75
0850-0942	생체소재	포스터 번호 186-211

Room E

0830-0900	생체역학/의료로봇	포스터 번호 76-90
0900-1054	생체계측	포스터 번호: 129-185

대한의용생체공학회: 뇌-컴퓨터인터페이스/한양대학교 — Room D: 0950-1110

0950-1015 전이학습을 이용한 뇌파 기반 뇌-컴퓨터 인터페이스 기술
임창환 *한양대학교 바이오메디컬전공*

1015-1040 안구전도 기반 눈 깜빡임 검출을 통한 정상상태 시각 유발전위 기반 뇌-컴퓨터 인터페이스 기술의 멀티 타깃 분류 성능 향상
김청운, 김예성, 임창환
한양대학교 융합전자공학과, 한양대학교 생체공학과

1040-1110 귀 주변에서 획득된 뇌파 신호를 사용한 합성곱 신경망 기반 안구 상태 분류
한창희 *공주대학교 인공지능학부*

대한의용생체공학회: 동국대/연세대/성균관대 의료기기산업학과 — Room: 1330-1450

1330-1345 국소 전립선암에서 로봇 보조수술의 경제성 분석
황지우 *동국대학교 의료기기산업학과*

1345-1400 CT영상 내 자동 간 분할을 위한 Convolution Block Attention Module 기반 U-net
임경윤 *동국대학교 의료기기산업학과*

1400-1415 세포이동에 따른 분화세포를 판별하기 위한 전기주성 분석
고은정 *연세대학교 의료기기산업학과*

1415-1430 3 세대 좌심실보조장치(LVAD)에 관한 미국 FDA PMA 변경 자료(Supplement) 비교 분석
박주민 *연세대학교 의료기기산업학과*

1430-1450 국제표준의 의료기기 소프트웨어 공급망 보안 이슈 — SBOM
이인혜 *Smart Medical Security Form*

대한의용생체공학회: 연세대 의료기기산업학과 Room DE: 1450-1610

1450-1510 5 Ways to improve your EU MDR submission now: What do the expert say?
박영철 *연세대학교 의료기기산업학과*

1510-1530 규제과학전문가를 위한 전략적이고 혁신적인 사고
최희영 *지멘스 헬시니어스㈜, 연세대학교 의료기기 산업학과*

1530-1550 Digital Therapeutics (DTx) Introductory Overview of a Fast-Growing Class of Treatment
손지민 *연세대학교 의료기기산업학과*

1550-1610 RAPS: 국제 규제변화 속의 사이넥스
정혜경 *㈜사이넥스*

2022년 11월 5일 (토, 3일차)

대한의용생체공학회 초청강연: 생체계측 — 사파이어 A: 0830-0950

좌장: 황한정 *고려대학교 전자 및 정보공학과*

0830-0900 **A novel remote health monitoring and self-screening system**
정인철 *한림대학교 인공지능융합학부*

0900-0925 **안구전도 기반 HCI시스템의 현재와 미래: 계측, 활용, 한계와 극복**
장원두 *부경대학교 컴퓨터공학부*

0925-0950 **외안근의 임상적 장력측정을 위한 계측장치**
강현규 *건국대학교 기계전자공학과*

대한의용생체공학회 초청강연: 여성과학자 — 사파이어 A: 0950-1110

좌장: 권보미 *세종대 기계공학과*

0950-1015 **모바일 헬스케어의 새로운 가치 제안**
박종애 *서울대학교 전기정보공학부*

1015-1040 **이미지 기반 고관절 골절 레지스트리 자동 생성을 위한 딥 러닝 접근 방식**
전수민 *동아대학교 정보수학과*

1040-1110 **건강 모니터링을 위한 생체 진동 신호 감지**
강윤정 *제주대학교 해양시스템공학과*

대한의용생체공학회 폐회식 — 사파이어 AB: 1125-1200

2022년 11월 5일 (토, 3일차)

대한의용생체공학회 학생구연경연 2 — 사파이어 B: 0830–0950

0830–0845 안정상태 뇌파 기반 비침습적 미주신경자극의 뇌파 변조 효과 검증
이윤성, 김우진, 최혁, 송재준, 홍기환, 황한정
고려대학교 전자및정보공학과, 고려대학교 인공지능 스마트융합기술 융합전공, 고려대학교 의과대학원 의학부, 고려대학교 의과대학 구로병원 이비인후과–두경부외과, ㈜뉴라이브

0845–0900 무선전력전송을 이용한 수동 소자 기반의 다채널 신경 자극기 개발
성경모, 고진수, 송보경, 이채원, 최지훈, 엄경식
부산대학교 전기전자공학과, 연세대학교 신경외과

0900–0915 백서 위출구 폐색 모델에서 삽입된 자가 팽창형 금속 스텐트를 통한 고주파 소작술의 스텐트 재협착 치료
원동성, 박유빈, 강전민, 김송희, 이상수, 박정훈
서울아산병원 의공학연구소, 서울아산병원 소화기내과

0915–0930 저주파 초음파를 이용한 인체 조직 모사 팬텀 내 케비테이션 생성
안세준, 황대준, Muhammad Rafay Mahmood, 권세나, 정세영, 박기주
경희대학교 생체의공학과

0930–0945 상처 관리를 위한 생리학적 모니터링 기반의 웨어러블 시스템
김동제, 양승민, 고관진, 김혜림, 이강원, 오승자, 황석원
고려대학교 KU-KIST융합대학원, 서울대학교 융합과학기술대학원, 한국과학기술연구원(KIST) 생체재료연구단

대한의용생체공학회 초청강연: 바이오센서/바이오칩 — 사파이어 B: 0950–1110

좌장: 정아람 *고려대학교 바이오의공학부*

0950–1015 **접힘 그래핀 FET를 활용한 의공학 응용**
박인수 *건양대학교 의공학과*

1015–1040 **고해상도 광인공시각장치의 최신 연구 성과**
엄경식 *부산대학교 전자공학과*

1040–1110 **전기적 인간**
박광석 *서울대학교 의과대학 의공학교실*

대한의용생체공학회 폐회식 — 사파이어 AB: 1125–1200

학생구연경연 1 — 11월 4일(금) Room BC 1450-1650

발표순서	성 명	소 속	초록제목
O1-001	김현섭	한양대학교	Development of a new user authentication system using eye-drawing patterns identified from electrooculography
O1-002	윤기원	울산의과대학교	GAN을 통한 리드I 으로부터 V 시리즈 심전도 생성
O1-003	임정화	연세대학교	심전도 데이터 증강 기법 – Graph Data Augmentation
O1-004	사공희연	인제대학교	Polydiacetylene-based Dual-Signal Optical Sensor for Detection of Methylated DNA
O1-005	설유진	서울대학교	An Enhanced 3D Residual Channel Attention Network for CT image Super-resolution
O1-006	이주희	가천대학교	Multi-class paranasal sinuses segmentation using 3D-Unet
O1-007	전선영	이화여자대학교	Unsupervised learning-based multi-slice image denoising framework
O1-008	이세나	연세대학교	3차원 디지털 치과 스캐너 데이터의 방향 재정렬을 위한 딥 러닝 기반 치아 특징점 탐지 알고리즘

학생구연경연 2 — 11월 5일(토) 사파이어 B 0830-0950

발표순서	성 명	소 속	초록제목
O2-001	이윤성	고려대학교	Investigation of neuromodulation effect of transcutaneous vagus nerve stimulation based on resting-state electroencephalography
O2-002	성경모	부산대학교	무선 전력 전송을 이용한 수동 소자 기반의 다채널 신경 자극기 개발
O2-003	원동성	서울아산병원	Radiofrequency Ablation via Implanted Self-expandable Metallic Stent to Treat In-stent Restenosis in a Rat Gastric Outlet Obstruction Model
O2-004	안세준	경희대학교	저주파 초음파를 이용한 인체 조직 모사 팬텀 내 케비테이션 생성
O2-005	김동제	고려대학교	Wearable System based on Physiological Monitoring for Wound Management

포스터 (P1-211) Grand Ballroom ABC 복도 (11월 4일), Emerald AB (11월 5일)

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-001	안수진 (박찬솔)	가천대학교	Evaluation of Image SNR by Material of Absorptive Marker in Ultrasound
P-002	조민우	서울대병원	딥러닝 검출 기법을 활용한 환자의 의식 상태 판별 연구
P-003	전병준	서울대학교	Knee Osteoarthritis Diagnostic Model Using Convolutional Neural Network
P-004	김병수	서울대학교	비 관심 객체에 대한 선택적 마스킹 기법을 통한 Yolov4 기반 객체 검출 성능
P-005	윤단	서울대학교	복강경 수술에서의 딥러닝 기반 수술 중 거즈 트래킹 연구
P-006	김수희	서울대학교	Voice-based Pneumonia detection using Teachable Machine in Covid-19 patients
P-007	전소현	서울대학교병원	딥러닝 모델을 이용한 재활운동 영상의 3D 모션 포즈 추정 연구
P-008	이상구	동국대학교	딥 오토인코더 기반 피부 병변 영상 내 혈관 구조 검출
P-009	김종민	서울대학교	딥러닝 모델 경량화 기술을 활용한 실시간 심박수 측정 – 원격 광혈류측정 방식 기반
P-010	최민혁	서울대학교	딥러닝 기반 구조-인지를 이용한 임상 친화적 CT영상 화질평가 모델
P-011	유지용	서울대학교	포인트 클라우드에서 신경망을 사용한 자연스러운 머리 위치 재배치
P-012	김다엘	서울대학교	딥 러닝을 이용한 CBCT 영상에서 후상치조동맥 위치 자동 검출 방법
P-013	장서진	서울대학교	A deep learning-based method for multi-class segmentation of anatomical structures in CBCT images
P-014	오정욱	충북대학교	Inception-resnet-v2를 이용한 피부 병변 분류
P-015	이길재	충북대학교	Classification of COVID-19 Disease in Chest X-ray Images Using AlexNet Transfer Learning
P-016	강현영	연세대학교	Performance Improvement of Deep Learning model Using Localized Wound Crop Dataset
P-017	서경덕	연세대학교	자세 추정 알고리즘을 이용한 관절 궤적 기반의 행동 인식: 물리치료학적 접근을 위한 선결 연구
P-018	강성호	국가수리과학연구소	Multi stage deep reinforcement learning for Automatic three-dimensional cephalometric landmark detection
P-019	원혜연	순천향대학교	뇌졸중 동물 모델의 손상된 근육 분할 및 분류 평가 연구 A Study Evaluation Using Segmentation and Classification of Damaged Muscle in Stroke Animal Models
P-020	이지원	순천향대학교	안면 비대칭 자가진단을 위한 머신 러닝 기반 평가
P-021	문초이	순천향대학교	Few-shot classification for Masked psoriasis severity evaluation
P-022	조여정	고려대학교	Alzheimer's Disease Prediction by Deep learning using Balanced MSE
P-023	김동범	계명대학교	Fourier Ptychographic Microscopy 영상에서의 이미지 대 이미지 디지털 염색 변환
P-024	조소현	계명대학교	갑상선암 조기 진단을 위한 초고화질 촉감 영상 디바이스 연구 High Resolution Tactile Sensation Diagnosis Imaging System for Thyroid Cancer

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-025	서재원	가천대학교	이중 유방촬영술 영상 기반의 유방 종괴 검출을 위한 인공지능 알고리즘
P-026	이기표	가천대학교	수술 전 임상지표와 CNN을 활용한 회전근개 파열 환자의 예후 예측 모델 개발
P-027	문새별	가천대 길병원	디지털 영상에서 사시 진단을 위한 AI 의료 진단 소프트웨어 개발
P-028	이소현	가천대학교 길병원	다양한 객체 검출 모델을 활용한 후두 내시경 영상에서의 종양 검출
P-029	박영준	인하대학교	미엘린 영상 합성을 위한 생성적 적대 신경망
P-030	장유림	경희대학교	Difference in brain structural connectivity between autism and control groups based on low-dimensional feature representations
P-031	멜리스 알리마	고려대학교	Effect of optical grease on inorganic scintillators for light collection efficiency
P-032	한승현	한국광주과학기술원	UNet 4+ : UNet-based model for cervical cell image segmentation
P-033	강민지	대구경북과학기술원	웨어러블 초음파 방광 모니터링 시스템을 위한 딥러닝 네트워크
P-034	박희연	대구경북과학기술원	Acoustic tweezers to quantify viscoelastic properties of a single cell
P-035	정현목	건국대학교	적외선을 활용한 비침습적 글루코스 농도 측정법에 대한 가능성 연구
P-036	유현선	연세대학교	Design of cross polarization imaging system to evaluate thermal deformation of high-intensity focused ultrasound (HIFU)
P-037	조성훈	부산대학교	Ex-vivo verification of the optical neural interface system for optogenetic retinal prosthesis
P-038	구교인	울산대학교	Artificial Compound Eyes Imaging System with wide Field of View
P-039	데레무스 타파데지	광주과학기술원	Vision transformer for the decomposition of high-density surface electromyography
P-040	임현미	계명대학교	BCI 기반 가상현실 상지재활에서 가상 손의 유무에 따른 뇌활성도 영향 사전연구
P-041	김유경	삼성서울병원	광유전자 기법을 이용한 배뇨근 저활동성 배뇨장애 치료법 개발
P-042	주재순	삼성서울병원	Kainic acid(KA)를 이용한 자발적 재발성 발작 모델에서의 뇌심부자극술(Deep Brain stimulation)의 항발작 효과
P-043	최은미	포항공과대학교	뇌심부 자극을 이용한 배뇨반사 제어
P-044	김성용	한양대학교	EM-based connectome of a fruit fly reveals the mechanism of visual feature mapping onto an action space
P-045	백광열	부산대학교	장기흡연자의 Resting-state EEG 바이오마커 분석 및 기계학습 예측모델 연구
P-046	김태우	삼성서울병원	대동물 기반 뇌전증 동물모델 제작과 뇌파 측정 시스템 구축
P-047	한지윤	울산대학교	시청각 기반 선택적 주의에 의해 유발된 뇌 신호 분류
P-048	김정희	전남대학교	Personalized tACS stimulation to improve SSVEP response
P-049	최정우	전남대학교	우울증 진단의 생물학적 지표 탐색을 위한 P300 사건유발전위 변화 관찰

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-050	이은경	고려대학교	Development of a resting-state electroencephalography (EEG)-based computer-aided diagnosis (CAD) system for drug-naïve male major depressive disorder
P-051	황지훈	한양대학교	SSVEP 기반 BCI를 위한 StarGAN 기반의 인공 EEG 신호 생성 방법
P-052	이경구	한양대학교	주요 우울증 장애 컴퓨터 보조진단을 위한 다채널 기능적 근적외선 분광법 기반의 새로운 딥러닝 모델
P-053	이충호	대구경북과학기술원	Quantitative pain intensity prediction from fNIRS data using LSTM
P-054	문정주	부산대학교	시간적 간섭현상을 이용한 경두개 자극자극술
P-055	장현진	경북대학교	Classification of Severity in Alzheimer's Disease using Deep Learning
P-056	윤의성	한국과학기술연구원	Atomic force microscopy activation of mechanosensitive ion channels in brain cells
P-057	제갈욱	한국과학기술원	배양접시 젖음성 기반 성상세포의 분리 및 활용
P-058	이형섭	한국과학기술원	모티브 유효성 확인을 위한 네트워크 버스트 시뮬레이션과 유사도의 변화
P-059	이윤진	한양대학교	기능적 뇌 네트워크 기반의 사운드스케이프 resilience 효과
P-060	신희재	대구경북과학기술원	자극인공물 감소방법을 사용한 재생말초신경 신호 및 신경 신호 획득 (Recording Neural signals from Regenerative Peripheral Nerve Interfaces (RPNI) by Reducing Stimulus Artifact)
P-061	전영우	한국과학기술원	신경분화의 평가를 위한 형태학기반 AI 분석 Morphology-Based AI Approach for Predicting Neural Induction
P-062	박윤태	광운대학교	압축 감지된 심전도를 이용한 스파이킹 신경망 기반 심박 수 예측
P-063	이우용	연세대학교	Real-time heartbeat evoked potential (HEP) preprocessing and source reconstruction
P-064	손지아	이화여자대학교	Analysis of heart rate changes according to vagus nerve stimulation parameters in rodent 미주신경자극 조건에 따른 설치류의 심박수 변화 분석
P-065	르엉 도 안 콴	울산대학교	Difference in neural response to continuous speech stimuli between native and non-native listeners
P-066	전민재	울산대학교	언어 인지에 따른 음소 관련 청각유발전위 반응 연
P-067	김서현	국민대학교	자유롭게 움직이는 동물의 장기간 생리학적 분석을 위한 완전한 이식형 플랫폼의 개발
P-068	이재욱	부산대학교	이상 자극을 이용한 광전지기반 망막 보철 시스템에 대한 정량적 접근
P-069	김병진	부산대학교	Simple and Rapid Fabrication of Liquid Metal-based Stretchable Sensors for Wearable Applications
P-070	변은정	숙명여자대학교	초음파 공명 산란을 이용한 하이드로겔 마이크로비드 센서
P-071	이찬희	연세대학교	The Use of Oxygen-releasing Microparticles to Study the effect of Glioblastoma hypoxia state in 3D vascular network Chip
P-072	성제훈	인제대학교	Rapid Separation and Specific Detection of Cancer-Derived Exosomes Using Fluorescent Magnetic Nanoparticles

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-073	임소희	인제대학교	Lignin-derived Carbon Quantum Dots/PVA film for simultaneous and high-efficiency blocking of UV and High-Energy Blue Light
P-074	박석원	인제대학교	Colorimetric Detection of Vitamin D Using Aptamer-Conjugated Polydiacetylene Vesicles
P-075	손민형	인제대학교	Polydiacetylene-based Theranostic Probe for Bioimaging and Photothermal Therapy
P-076	함석훈	한국과학기술원	동정맥기형 내피세포의 부착면적에 따른 증식 거동
P-077	김대한	중앙대학교	방광의 유체공학적 기능을 모사한 체외 시스템 개발
P-078	김종만	연세대학교	Hand Posture Recognition and Radar Plot-based Visual Feedback Training using sEMG Sensors
P-079	이종현	서울대학교	수술 로봇 플랫폼의 환자 측 구동부에 대한 기구학적 메커니즘 고찰 및 시뮬레이션
P-080	김영균	서울대학교	A Comparative Research on Task Performance according to Familiarity with the da Vinci Surgical System
P-081	김연경	동국대학교	로봇 수술 시 환자 접촉 안전 확보를 위한 기구 설계 프로세스 제안
P-082	박정아	건양대학교	Study on Optimal Surgical Positioning of Hook Plate in Acromioclavicular Fractures Using Finite Element Analysis
P-083	백형호	중원대학교	체질량지수에 따른 전기자극이 하지근육에 미치는 영향
P-084	배태수	중원대학교	Evaluation of Hydraulic Characteristics of Prosthesis for Above-Knee Amputee by MFBD-MPS Co-Simulation Method
P-085	코스틱 에밀리아	전북대학교	고령자들의 미래의 인지기능 변화와 다중감각-운동 기능과의 연관성
P-086	곽기영	전북대학교	인지기능감소 단계에 따른 평지보행 역학변수의 종합적 변화
P-087	이승희	연세대학교	데이터 증강기법에 따른 건설현장에서의 추락 위험성 예측 회귀분석 모델 비교 Risk Prediction of Fall-from-Height at Construction Sites Using Regression Models: Data Augmentation
P-088	양수민	연세대학교	편측 대퇴부 부착 IMU 기반 Gait Event 검출
P-089	김정길	건국대학교	IMU 데이터를 기반으로 한 뇌졸중 환자의 보행 Inverse dynamics 분석
P-090	강현	건국대학교	정적·동적 균형능력 평가도구를 통한 경도인지장애 피험자 특성에 관한 연구
P-091	안흐니바야르 바트델게르	창원대학교	The characteristics of the biomedical light-emitting device
P-092	이승민	창원대학교	사회적 약자를 위한 정형용 운동장치의 안정성 및 성능시험에 관한 연구
P-093	오지은	창원대학교	보행보조장치 재활복지기기의 안정성에 관한 연구
P-094	홍지영	서울대학교	안경형 증강현실 기반 운동의 사용자 경험에 관한 연구
P-095	유인화	서울대학교	태블릿 PC와 AR 안경 기반의 운동프로그램이 여성노인의 비만관련 변인에 미치는 효과에 대한 비교 연구

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-096	주윤하	서울대병원	응급의학에서 의용생체공학의 적용: 기관 내 삽관 보조 실시간 이산화탄소 감지 스타일렛
P-097	정서이	서울대학교	인공지능(AI) 기반 낙상 고위험군 예측 시스템의 사용성 향상을 위한 UX 디자인 연구
P-098	박건도	서울대학교	저전력 NPU를 활용한 단일채널 뇌파 기반 온디바이스 실시간 수면단계분류
P-099	김성민	서울대학교	예측식을 활용한 체성분 변화가 40세 이상 성인의 우울증 발생 위험에 미치는 영향
P-100	송지훈	서울대학교	Effect of change in sleeping pattern on skeletal muscle and fat mass: a retrospective cohort study among Korean adults
P-101	김윤지	원주연세의료원	Validation for digital healthcare service through remote monitoring System based on IoMT
P-102	최진규	한밭대학교	팔 위치에 따른 혈압 측정
P-103	권종문	충남대학교	광용적맥파 기반의 피판 수술 후 괴사 방지를 위한 모니터링 시스템 개발에 대한 예비연구
P-104	박창규	경북대학교	의료 훈련용 시뮬레이터에 적용 가능한 3차원 위치 추적 시스템의 구현
P-105	세씰리아	충남대학교	Machine learning-based automated classification of vestibular disorders
P-106	오석	가천대 길병원	웨이블릿 도메인을 활용한 EUS 영상에서 딥러닝 기반 췌장 낭종 분할
P-107	서영우	전북대학교	딥러닝 기반 두피 유형 진단 기법 개발
P-108	노수민	캐논메디칼 시스템즈	초고해상도 딥러닝 재구성 기술을 이용한 관상동맥 CT 영상의 화질 개선
P-109	최동현	서울대학교	Early prediction of infection in emergency department patients using deep learning and natural language processing
P-110	유창영	강원대학교	생체신호의 심층신경망 분석을 통한 박동형 ECMO의 역박동 평가
P-111	손지예	서울대학교	Deep learning based 2-step framework for automatic generation of thyroid operation record
P-112	최민	광주과학기술원	Latent state continuous-time Hidden Markov Model for predicting ALS progression
P-113	권소윤	서울대학교	Initial operation control algorithm for syringe pump
P-114	구태우	서울대학교	Pediatric wearable electronic stethoscope
P-115	박성우	서울대학교	Development of Wearable Dynamometer for Knee Strength Measurement
P-116	심형진	한밭대학교	폐쇄성 수면 무호흡증 감지를 위한 호흡음 및 산소 포화도 측정 기기
P-117	당티항	당티항	Hemodynamic monitoring of obstructive sleep apnea patients using electrical impedance tomography
P-118	안진수	건국대학교	RFA조건하 열전대를 이용한 병변부 원위치의 실시간 온도측정
P-119	양민욱	충북대학교	심방세동 진단을 위한 심전도 주기 신호 인식 트랜스포머
P-120	시인혜	대구경북과학기술원	열 그릴 환상의 통증 지각에 대한 실험적 접근

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-121	지한비	서울대학교	Microchannel-Embedded Implantable Device with Fibrosis Suppression for Prolonged Controlled Drug Delivery
P-122	장란숙	한양대학교	Evaluation of Paste-Type Micronized Acellular Dermal Matrix for Soft Tissue Augmentation: Volumetric and Histological Assessment in a Mouse Model
P-123	이경진	서울대학교	기체발생식 일회용 약물주입펌프와 탄성체 약물주입펌프의 유량 일관성 비교
P-124	김현진	식품의약품 안전처	A discussion on radiopacity test of dental materials using digital general X-ray imaging devices
P-125	박준홍	한국과학기술 연구원	음향렌즈 기반 초음파를 이용한 종양 내 약물 전달 효율성 향상 연구
P-126	윤민수	주식회사 토닥	비침습적 외이 미주신경 자극을 통한 목빗근의 자발적 활동 및 연관성 판단 (Confirmation of Sponataneous Activity and Relevance of Sternocleidomastoids by Non-invasive Auricular Vagus Nerve Stimulation)
P-127	김준영	연세대학교	DNCB 반응에 따른 염증성 과면역반응에 대한 펄스형 전자기장(PEMF)의 항염효과
P-128	강전민	서울아산병원	Absorbable Magnesium Stent for Eustachian tube Dysfunction: Preclinical study in a Porcine ET model
P-129	원지환	광운대학교	그래프 뉴럴 네트워크를 이용한 IMU 기반 행동 분류 알고리즘
P-130	이지운	광운대학교	잡음 제거 확산 모델 기반의 시계열 심전도 데이터 보간에 관한 연구
P-131	권동욱	광운대학교	부정맥 진단을 위한 재구성 기반 다변량 ECG 시계열 데이터 분석
P-132	김동희	경희대학교	Deep Learning Model for Estimation Heart Rates using Reflectance-type Photoplethysmography
P-133	이하연	경희대학교	AI-driven Cryo-Electron Microscopy Quality Classification
P-134	장우철	경희대학교	Prediction of 5-year survival rate of stage 4 breast cancer patients using artificial intelligence
P-135	이승석	경희대학교	In-hospital mortality prediction to trauma patients using artificial intelligence: Nationwide analysis in South Korea
P-136	이영빈	경희대학교	Paroxysmal atrial fibrillation detection using a wearable watch
P-137	김진아	경희대학교	Cough Sound based Early Diagnosis of COVID-19 using Deep Learning Model
P-138	김현	연세대학교	멀티모달 신호 추출 특징 융합 네트워크를 이용한 대화 중 감정인식
P-139	류가연	울산대학교	수술 중 통증 평가를 위한 광용적맥파 특징 지표 분석
P-140	이재형	울산대학교	전장 유전체 기반 심층 합성곱 신경망을 사용한 심방세동 식별
P-141	왕창원	서울아산병원	합성곱 신경망 분류기의 비순차 입력데이터 효과크기에 따른 분류 성능 평가
P-142	구기원	광주과학기술원	심탄도를 이용한 CNN-LSTM 기반 수면단계 분류에 관한 연구 (A study on the classification of sleep stages based on CNN-LSTM using BCG)
P-143	임민혁	서울대학교병원	연속혈당측정에서의 딥러닝 기반 음식 섭취 포착 모델(A deep learning-based food intake detection model for continuous glucose monitoring)

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-144	김도경	부산대학교	심음 청진을 위한 딥러닝 기반 하드웨어-소프트웨어 인터페이스 구축
P-145	김하늘	수원대학교	머신러닝 회귀 기반 농업인 손상자 수 추정을 위한 빅데이터 분석
P-146	김성은 홍승혁	수원대학교	앙상블 머신러닝과 데이터 분석을 활용한 농기계 사용에 따른 손상의 요인 탐색
P-147	이영로	서울대학교	Machine learning based influenza prediction model
P-148	이영로	서울대학교	갤럭시 워치 혈압 측정에서 보정에 따른 효과 분석
P-149	임정화	연세대학교	심전도 Precordial Lead 데이터 증강 기법 – SimVEA : Simple Vector Addition
P-150	이태경	서울대학교	Smartphone based quantitative blood flow measurement system for diagnosis and treatment of peripheral vascular disease
P-151	윤용현	대림대학교	광기반 조직내 혈당변화 추정을 위한 기초 연구
P-152	김부성	계명대학교	Development of visualization software capable of simultaneous processing of heart sound and pulse wave
P-153	김민석	계명대학교	맥파를 활용한 심음 시뮬레이션 시스템 기초 설계
P-154	이다혜	상명대학교	소리 자극에 따른 의식적 호흡이 심박수에 미치는 영향
P-155	김진영	상명대학교	Effect of Filter Coefficients on Heart Rate Measurement in Ballistocardiogram
P-156	오홍준	상명대학교	대상자 호흡주기 기반의 청각자극이 낮 수면 중 심박변이율에 미치는 영향 분석
P-157	류현찬	상명대학교	심탄도의 트렌드를 이용한 평균 심박수 검출 방법
P-158	정현준	삼성전자	Galaxy Watch 펄스 옥스메트리의 수면 중 성능 검증
P-159	우승탁	동서울대학교	A Preliminary Study and Implementation of Palato-graphy devices for place of articulation
P-160	강동훈	한양대학교	심폐소생술 중 Oximeter 지표 및 EtCO2 경향 분석 – 예비 연구
P-161	이진학	한양대학교	GSR 신호와 설문지 그룹화를 이용한 급성 정신적 스트레스 반응성 분석
P-162	김정훈	한양대학교	Development of a band-type wearable device for continuous multimodal biological signal measurement
P-163	정수빈	연세대학교	실시간 모니터링이 가능한 가정용 산소포화도 측정 시스템 개발
P-164	서보민	연세대학교	욕창 방지를 위한 체압 감지 시스템 기초 연구
P-165	안혜성	연세대학교	실시간 모니터링이 가능한 코골이 감지 및 주기성 판별 시스템 개발
P-166	최여은	연세대학교	고압산소챔버 내부 환자 모니터링을 위한 생체신호 측정 시스템 개발
P-167	남상훈	연세대학교	가정용 고압산소챔버 임베디드 시스템 개발 Development of embedded system for home hyperbaric oxygen chamber
P-168	강영환	한밭대학교	활동 중 심전도 측정을 위한 capacitive coupled 심전도 전극 개발 및 특성 연구
P-169	박재순	국립한밭대학교	MEMS 공정 기반 압력센서를 이용한 실시간 혈압측정 시스템 개발
P-170	최경민	울산대학교	Comparison of Dysphagia Indicators Using High Resolution Impedance Manometry
P-171	윤기원	울산의과대	고해상도 내압 검사를 이용한 식도 내 식괴 이동 정량적 평가 기술 개발

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-172	이슬기	건국대학교	activPAL을 이용한 지역사회거주 고령자의 좌식 패턴 분석
P-173	김청운	한양대학교	안구전도 기반 눈 깜빡임 검출을 통한 정상상태 시각 유발전위 기반 뇌-컴퓨터 인터페이스 기술의 멀티 타깃 분류 성능 향상
P-174	유혜지	국민대학교 전자공학과	소동물의 비광경로에 영향을 미치는 다양한 빛 환경에서의 일주기리듬 분석
P-175	이신영	전북대학교	K-MoCA-MIS에 따른 고령자의 평지보행, 시각기능과 자세균형 기능 차이
P-176	장민혜	한국전기연구원	웨어러블 기기를 이용한 서열부담 분석 연구
P-177	김유리	서울대학교	A Micro-miniaturized Bioimpedance Measurement System for Real-time Restenosis Monitoring of Intravascular Stents
P-178	고형일	경북대학교	난청인을 위한 유사환경잡음환경에 강한 자극 패턴 기반의 보청기 피팅 알고리즘 연구
P-179	김태훈	대구경북과학기술원	Thermal-based Pain Measurement Device for Animal Pain Model
P-180	김훈겸	한양대학교	VR면접 기반 사회적 스트레스에 의한 다중 생체신호지표 변화 Multimodal analysis of biosignal characteristics in response to social stress during a virtual reality interview
P-181	진정이	국민대학교	장기간 안정적인 뇌파 측정을 위한 전도성 있고 부드러운 합성물 자체 점착 전극
P-182	김현욱	순천향대학교	웹캠 영상 기반 얼굴 랜드마크 추출 알고리즘을 활용한 안면 분석 시스템
P-183	김은빈	순천향대학교	햅틱을 이용한 한글 기반 생체 인식 모델 효용성 비교 연구 A Comparative Study on the Effectiveness of Korean-Based Biometrics Model Using Haptic
P-184	박진경	건국대학교	호흡 신호의 분석을 위한 호흡 주기 및 phase 분할 기법
P-185	김태호	식품의약품안전평가원	기계적 용혈성 평가를 위한 체외모의순환루프시스템 모델 개발
P-186	이찬희	연세대학교	Dilation-Responsive Microshape Programing Prevents Vascular Graft Stenosis
P-187	김시영	연세대학교	Nanotheranostics of Pre-Stenotic Vessels By Peptide Navigator Conjugated on Nanoparticle
P-188	김시영	연세대학교	Cell-Membrane-Derived Nanoparticles Induce Hypoxic Cell-Cell Packing to Suppress Cancer Growth and Promote Chondroprotection
P-189	즈하 라케시 쿠마르 (김성환)	한양대학교	Modeling tunable plasmons in silk-seeded Au ultrathin metal films for biomedicine
P-190	이재명	동국대학교	Fully-Activated Carbon Nanotube Yarn with Electrochemical Oxidation via Enhanced Actuation and Capacitance
P-191	손원경	동국대학교	Hierarchical Coil-Ply Fibers for Two Extreme Applications: Super-Stretchy Sensors and Supercapacitors
P-192	정아라	세종대학교	다공성 구조위에서의 조골세포와 혈관세포의 증식 및 상호작용
P-193	김송희	서울아산병원	Chemical polished Nickel-titanium alloy for Application to Self-expandable Electrode Platform for Irreversible Electroporation

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-194	김영	서울대학교	Complex coacervate as a bioactive and adhesive coating for wound healing patches
P-195	김별하나	서울대학교병원	Antioxidant Kraft Lignin-Gelatin Hydrogel for Chronic Wound Repair
P-196	장휘진	연세대학교	A study on the synthesis of biodegradable polymer Poly(β-amino ester) (PBAE)
P-197	최선민	연세대학교	다약제 내성 암에 대한 PLGA 기반 초상자성 산화철 나노 입자 및 펄스형 전자기장 기반 치료 모듈 확립
P-198	박상효	연세대학교	특발성 폐섬유증의 효과적인 치료를 위한 Discoidal Polymeric Particles
P-199	조혜연	연세대학교	폐암 치료를 위한 Silk Fibroin 기반 약물전달시스템 개발
P-200	김가희	연세대학교	폐암의 효과적인 치료를 위한 하이브리드 약물전달체 개발
P-201	김민지	서울대학교	만성 창상 치료를 위한 카탈레이스 효과를 가진 하이드로겔 드레싱
P-202	민창희	서울대학교	Iontophoretic Ocular Delivery of Latanoprost-loaded PLGA Nanoparticles for Glaucoma Treatment
P-203	변민지	성균관대학교	Bioceramics-based nanocarrier for atopic dermatitis treatment
P-204	이나경	성균관대학교	Fabrication of nanoparticles targeting immune cells to modulate the cellular activity for treatment of immune disease
P-205	이정호	서울대학교	In-vitro insertion behavior demonstration of the UV-laser treated Cyclic Olefin Copolymer electrode for enhanced long-term stability
P-206	이주원	서울대학교	폴리카보네이트 기반의 신경전극 제조공정 연구 Investigation of neural electrode fabrication process on Polycarbonate substrate
P-207	김인송	앤디포스	Gradient flow system construction to determine the quantitative effect of reprogramming factors in somatic cells
P-208	조영채	대림대학교	Mechanical properties of biodegradable PLLA periodontal bone regeneration scaffolds prepared by electrospinning
P-209	장윤영	대림대학교	고밀도 PU/PCL 상층과 다공성 PCL/젤라틴/셀룰로오스 하층으로 구성된 이중층 상처드레싱
P-210	정다연 (이득용)	대림대학교	전기방사법을 이용한 흡수성 치주조직 재생 유도재 제조 및 비교 연구
P-211	장윤영 (이득용)	대림대학교	다공성 PCL/젤라틴/셀룰로오스 지지체의 기계적 특성 및 생체적합성

22 대한의용생체공학회
추계학술대회

Tutorial



대한의용생체공학회 교육 강연



갤럭시 와치와 함께하는 건강 경험 확대

이성철 수석연구원
삼성전자㈜

갤럭시 와치의 우수한 센서 기술은 다양한 생체 신호를 측정합니다. 삼성이 제공하는 Wear OS 가 구동되는 갤럭시 와치의 BioActive 센서는 헬스 경험을 확장시켜 줄 수 있습니다. Samsung Privileged Health SDK 는 BIA나 ECG, 산소포화도, 수분 손실과 같은 데이터를 가공하지 않은 혹은 가공된 데이터로 제공합니다. 이러한 데이터는 사용자의 건강 상태를 정확하게 파악하고 개선할 수 있게 도와줍니다. 이 SDK를 사용한 와치 앱은 안드로이드 폰 앱과 연결을 통해 더 활용도를 높일 수 있습니다.
본 교육 강연에서는 Wear OS 가 구동되는 Galaxy Watch 4와 5 기기에서 Privileged Health SDK 에 대하여 소개합니다. On-demand 방식으로 산소포화도 측정하는 과정 및 batching 방식으로 심박수를 측정하는 과정도 소개합니다.

약력:
10여년 전에 삼성 헬스앱 개발에 참여했고 다양한 웨어러블 기기의 데이터 동기화 프로토콜을 설계 하고 Health SDK를 개발하였습니다. 최근에는 웨어러블 생태계 확장에 기여하기 위해 갤럭시 웨어러블 기기에서 센서 데이터를 제공하는 Privileged Health SDK를 개발하였습니다.

* Health Connect API 로 가져올 수 있는 삼성 헬스의 데이터; 운동, 수면/수면 단계, 혈당, 몸무게, 산소포화도, 심박, Vo2Max 부분은 구글 개발자 사이트인 https://developer.android.com/guide/health-and-fitness/health-connect 내용을 참고 부탁드립니다.

대한의용생체공학회 교육 강연



네이버가 하는 디지털 헬스케어
Digital Healthcare in NAVER way

유한주 리더 Haanju Yoo, Leader
네이버(주) AI Lab, Healthcare AI / Healthcare AI, AI Lab, NAVER Corporation

Recently, NAVER joined the healthcare business, which is mainly run by medical institutions, pharmaceutical companies, and insurance companies. However, as an IT tech company, NAVER's digital healthcare differs from existing businesses. In this talk, I will introduce the overview of NAVER’s digital healthcare and the activities of the Healthcare AI team, a specialized AI technology organization for healthcare in NAVER. The talk will also cover the recent wave of paradigm change in AI and the response of NAVER to this, HyperCLOVA, a handy tool that makes it easy to create powerful AI in various fields. Specific problems that can be solved using HyperCLOVA, including healthcare, will be presented together. In addition, the Transformer, the core of recent advance in AI, and how to apply it to medical prediction models will be introduced.

약력:
2004 ~ 2009: 서울공대 학사 / B.S. in Electrical and Computer Engineering, SNU
2009 ~ 2016: 서울공대 박사 / Ph.D. in Electrical Engineering and Computer Science, SNU
2010 ~ 2014: 비바리퍼블리카 공동창업자 / Co-founder, Viva Republica
2016 ~ 2018: 단국대학교 연구교수 / Research assistant professor, Dankook University
2018 ~ 2021: 삼성전자 삼성리서치 AI센터 책임연구원 / Staff Engineer, AI Center, Samsung Research, Samsung Electronics Company
2021 ~ 네이버(주) AI Lab Healthcare AI팀 리더 / Leader, Healthcare AI, AI Lab, NAVER Corporation

대한의용생체공학회 교육 강연



중개 뉴로포토닉스
Translational Neurophotonics

정의헌 교수 Prof. Euiheon Chung
광주과학기술원 의생명공학과 Department of. Biomedical Science and Engineering, GIST

Groundbreaking advances in biomedical imaging and related technology have greatly accelerated the understanding of mechanistic underpinnings in brain science. This tutorial introduces key optical imaging techniques to reveal structure, function, and modulation of the nervous system at the cellular level, and in brain slices, as well as whole brains in vivo, with the overview of brain disorders such as stroke. Recently, neurophotonics, a branch of biophotonics emerged as to develop new optical methods for imaging and manipulating the nervous system. In translational medicine, such new approaches and findings obtained by neurophotonics have been particularly useful to decipher neural mechanisms underlying neurological disorders and in the development of therapeutic neuromodulations. Recent progresses in this rapidly expanding field of neurophotonics and associated techniques will be introduced.

Bio:
Dr. Euiheon Chung is a professor in the biomedical science and engineering department at Gwangju Institute of Science and Technology (GIST) and the director of the Gliopathic Pain Research Center (GPRC). He graduated from KAIST with M.S. and B.S. degrees in aerospace engineering with a minor in physics in 1998 and 1996. He received his Ph.D. from the Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology (HST) in 2007 at MIT, followed by postdoctoral training at the Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School in the Steele Laboratory for tumor vascular biology. His research aims to create translational neurophotonic technologies to satisfy unmet clinical needs based on biomedical engineering approaches. With functional optical imaging and neuromodulation, Dr. Chung's current research focuses on neurovascular diseases and neuropathic pain.

대한의용생체공학회 교육 강연



의료기기 인허가 과정 소개

감재관 교수 Prof. Jae Gwan Kim
광주과학기술원 의생명공학과 Department of. Biomedical Science and Engineering, GIST

Does your company plan to develop and sell medical devices? Medical devices have to go through a long and arduous process to get approval from the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). This tutorial first covers what a medical device is, secondly how to classify a medical device, and then explains step-by-step how to get approval from the MFDS. Organizations that provides technical certification for medical devices will also be mentioned. Finally, the differences between medical devices and wellness products are explained.

Bio:
김재관 교수는 2005년 미국 텍사스 주립대 알링턴과 사우스웨스턴 의대 달라스에서 의생명공학 전공을 박사 학위를 받았으며 이후 미국 캘리포니아 주립대 얼바인에 있는 벡크만 레이저 연구소에서 박사 후 과정 및 연구교수를 재직하다가 2011년 3월 광주과학기술원 정보통신공학부 조교수로 부임하였다. 2015년에는 의생명공학과로 이직한 후 현재 교수이자 학과장으로 재직중이다. 박사 및 포닥 과정에는 확산광 분광 기술을 이용한 유방암 선행항암치료 효과 조기 예측에 대해 주로 연구를 하였으며 광주과학기술원 부임 후에는 피부 진단, 성기능장애진단, 마취심도측정과 같은 다양한 임상 분야에 확산광 분광 기술을 활용하여 연구를 하였고, 현재는 기능적 근적외선분광기법을 이용한 알츠하이머 병 진단 및 광생체조절과 초음파를 이용한 치료 기술 개발에 전념하고 있다. 현재, 광의료헬스협의회와 광융합연구회 회장을 맡고 있으며 대한의용생체공학회 의광학 분과 위원장, 대한치매학회 학술위원, 국제노화심포지움 조직위원 및 식약처 안전기술 의료기기 분과 전문위원, 한국연구재단 ICT융합연구단 전문위원을 맡고 있다.

IBES/KOSOMBE Plenary and Invited Talks



KOSOMBE/IBES Plenary Talk



Advances in Health Technology and its Translation in COVID-19 Times

Prof. Nigel Lovell
Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales, Sydney, Australia

As a response to the increasing burden of chronic disease and the ageing population on health care expenditure, considerable focus has been placed on appropriate technologies for promoting self-care and for supporting ageing-in-place. Such technologies are even more critical in the face of emerging health threats such as the COVID-19 pandemic. More so, the impact of COVID-19 has heralded and, in many cases, necessitated the development and introduction of remote monitoring, diagnostics and therapeutics.

A number of medical device technologies aimed at relieving the burden of disease and improving quality of life will be explored, with a particular focus on the management of cardiovascular disease. These devices were developed at the Graduate School of Biomedical Engineering (GSBmE), UNSW with co-design input from clinicians over the past two decades. They include telehealth monitoring and decision support systems for chronic disease management; wearable ambulatory technologies based around triaxial accelerometry for estimating risks of falling and for automatically detecting falls; and a range of neural interface technologies for restoring and potentially augmenting sensory loss. A variety of implantable bionic devices from bionic eyes to rotary blood pumps will also be described, focusing on aspects of the interface between the technology and the biology, be it the physiological controller in the case of rotary pumps, or the neural interface in the case of sensory prostheses. Device design has been informed by computational multi-physics modelling.

The talk will highlight the potential for convergence of implantable, wearable and telehealth technologies in holistic models of patient care and health service delivery, especially in the current global pandemic. It will also describe how a new Institute of health Engineering (IHealthE) has been established to help multidisciplinary research groups manage medical technology translation.

Bio:

Nigel Lovell received the B.E. (Hons) and Ph.D. degrees from UNSW Sydney, Australia. He is currently at the Graduate School of Biomedical Engineering UNSW Sydney where he holds a position of Scientia Professor and Head of School. He is also inaugural Director of the Tyree Institute of health Engineering. He has authored 600+ journal papers and conference proceedings and been awarded over $100 million in R&D funding. Over his career he has mentored 70 PhD students and delivered more than a 150 keynote presentations. He is a Fellow of seven learned academies throughout the world including the IEEE and AIMBE.

His research work has covered areas of expertise ranging from cardiac and retinal modeling, medical informatics and data analytics especially related to physiological monitoring, control of implantable heart pumps, biological signal processing, and visual prosthesis design. He has successfully commercialised a range of telehealth technologies and holds more than a dozen patents. For 2017 and 2018 he was the President of the world's largest biomedical engineering society – the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.

* KOSOMBE/IBES Plenary Talk is supported by the GoGE/SDG of Seoul National University (SNU) BK21 Education and Research Program for Future ICT Pioneers, the SNU Project Group for Education and Research in Medical AI, and the MD-PhD/Medical Scientist Training Program of SNU.

IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Neural Prosthesis

Update on Seoul Artificial Retina Project



Prof. Changhoon Baek
Transdisciplinary Department of Medicine and Advanced Technology, Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital
Medical Research Center, Seoul National University

It has been 60 years since the beginning of research on visual prosthetics, and 40 years have passed since the start of the development of retinal prosthesis. The two most advanced retinal prosthetic systems to date have completed clinical trials and became commercially available for a while but have unfortunately been discontinued. Other systems are being developed but still require further clinical investigations, including the Seoul Artificial Retina Project. The project started in the year 2000 and is advancing with precision semiconductor fabrication methods and the utilization of newly investigated polymer materials, but still require further development for the start of clinical trials.
A 100um thick sub-retinal stimulation electrode was fabricated using biocompatible thermoplastic polymer and developed a monolithic packaging method for the stimulation and power management integrated circuits to acquire over eight years of expected in vivo longevity. The charge density of the electrode was increased to a maximum of 1.257 mC/cm2, and a 5 x 5 mm integrated circuit for wireless transferring of data at 13.56Mbps at 13.56 MHz spectrum using only 30 mW of power was designed.

Bio:
Changhoon Baek received the B.A.Sc. degree in electrical engineering from the University of British Columbia, Vancouver, Canada, in 2013, and the Ph.D. degree in electrical engineering from Seoul National University, Seoul, South Korea, in 2020. In 2021, he joined the Transdisciplinary Department of Medicine and Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea as a Research Professor. His research interests include neural prosthesis, implantable devices, and biomedical instrumentation.

IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Neural Engineering

Tagging and manipulating neural ensembles to help treat brain illness



Prof. Jung Ho Hyun
Department of Brain Sciences in DGIST

Verifying causal effects of neural circuits is essential for proving direct a circuit-behavior relationship. However, techniques for tagging only active neurons with high spatiotemporal precision remain at the beginning stages. Here we developed the soma-targeted Cal-Light (ST-Cal-Light) which selectively converts somatic calcium rise triggered by action potentials into gene expression. Such modification simultaneously increases the signal-to-noise ratio (SNR) of reporter gene expression and reduces the light requirement for successful labeling. Because of the enhanced efficacy, the ST-Cal-Light enables the tagging of functionally engaged neurons in various forms of behaviors, including context-dependent fear conditioning, lever-pressing choice behavior, and social interaction behaviors. We also targeted kainic acid-sensitive neuronal populations in the hippocampus which subsequently suppressed seizure symptoms, suggesting ST-Cal-Light's applicability in controlling disease-related neurons. Thus, the versatile ST-Cal-Light system links somatic action potentials to behaviors with high temporal precision, and ultimately allows functional circuit dissection at a single cell resolution.

Bio:
Postdocs: Max Planck Florida Institute for Neuroscience (MPFI)
Johns Hopkins University School of Medicine
Ph.D: Seoul National University College of Medicine, Physiology

Research interest:
Demystifying cognitive flexibility at single cell resolution
Imaging of neuromodulation at various internal brain states *in vivo*
Understanding how negative emotional states contribute to maladaptive decision-making of psychiatric disorder
Develop novel technology to label emotional state of the intact brain

* IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talks were supported by the GoGE/SDG of Seoul National University (SNU) BK21 Education and Research Program for Future ICT Pioneers, the SNU Project Group for Education and Research in Medical AI, and the MD-PhD/Medical Scientist Training Program of SNU.

.
IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Neural Engineering



Optogenetic approaches to visual cortical prosthesis

Prof. Patrick Degenaar
Newcastle University, Newcastle, UK

Visual prosthetics provide the potential to restore basic functional vision to the blind. There has been significant progress in recent years in the required underpinning technologies to achieve these objectives. But it still remains an exceptionally difficult challenge. Thousands of individual stimuli are required to restore a visual response. Furthermore, the implant must not damage the sensitive neural tissue, either on implantation or over the long term. This talk will therefore discuss optogenetic approaches to visual cortical prosthetics – the advantages, disadvantages and challenges.

Bio:
Patrick Degenaar is professor of neuroprosthetics at Newcastle University, with a special interest in visual prosthesis to restore sight to the blind. He holds BSc and MRes degrees from Liverpool University (UK) in applied Physics and a PhD in 2001 from the Japan Advanced Institute of Science and Technology. He obtained an RCUK fellowship and Lectureship in Imperial College in 2005, and then moved to Newcastle University in 2010, where he became a full professor in 2019. He has led or co-led a number of large interdisciplinary projects, most notably the £10M CANDO project 2014-2022. As a result, he has around 150 peer reviewed publications in conference and journals and a (non-medical) engineering spinout company.

IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Advanced in Healthcare



The present and future of minimally invasive surgery: the cases of Urology

Prof. Jae Young Park
Department of Urolog, Korea University

Urology is the surgical specialty that focuses on the urinary tracts of males and females, and on the reproductive system of males. Urology department has long history of endoscopy. The first real endoscope that was developed was made by Phillip Bozzini in 1805 to examine the urethra, the bladder and vagina. In 1867, Desormeaux used an open tube to examine the genitourinary tract. In 1868, Adolf Kussmaul used a straight rigid metal tube over a flexible obturator to perform the first gastroscopy. Nowadays, the endoscopic system is used for bladder tumor, urinary stone, and the tumor surgery in other organs within the human body. We call the operation which uses the endoscopy inserted into human body the laparoscopic surgery, and it includes pure laparoscopic surgery, hand-assisted laparoscopic surgery and single port surgery. Very recently, ROBOTIC surgical instrumentation has been developed. The advantages of this system are Six degrees of freedom of instrument just like human wrist, Filtering hand tremor, high magnification, 3D vision, and Ergonomic surgeon's console. The Da Vinci Robotic system is the number one brand in this field, the version is developing now. Advantages of minimally invasive surgery (MIS) are Less postoperative pain, reduced wound complications, minimal scarring, shorter hospital stay, earlier return to normal activities. Disadvantages of MIS are Initial capital cost of equipment and training necessary to develop laparoscopic skills. Finally, these systems still have many difficulties, so these needs to be improved.

Bio:
Jae Young Park works at Korea University Ansan Hospital as a professor. He graduated from Seoul National University College of Medicine in 1999 and received the National Board of Urology of Korea in 2004. Dr. Park completed the fellowship at Seoul National University Hospital in 2008 and became a faculty member of Korea University in 2009. Currently, Dr. Park is an active member of The Korean Urological Association, The Korean Prostate Society, and The Korean Urological Oncology Society. He is also a member of the editorial board of International neurourology journal (SCIE journal), Investigative and Clinical Urology (SCIE journal), Journal of Urology (SCI journal) and works as an academic editor in Medicine (SCI journal).

* IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talks were supported by the GoGE/SDG of Seoul National University (SNU) BK21 Education and Research Program for Future ICT Pioneers, the SNU Project Group for Education and Research in Medical AI, and the MD-PhD/Medical Scientist Training Program of SNU.

IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Advanced in Healthcare



Tear glucose measurement with smart biosensor with nanoparticle embedded contact lens

Prof. Hee-Jae Jeon
School of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University

The high risk of long-term complications from diabetes necessitates frequent monitoring of blood glucose by drawing blood with finger sticks which causes pain. Various attempts have been made to develop alternative non-invasive methods, such as glucose monitoring of tear fluid. In this study, we have developed a simple camera-based optical monitoring method to measure tear glucose concentration using a novel nanoparticle embedded contact lens (NECLs). The image of NECL can be readily analyzed in separate color channels to estimate the tear glucose level. The color variation of NECL was quantified, and corresponding tear glucose levels were measured in diabetes patients. Our findings indicate that the optical monitoring system with a continuous monitoring algorithm would facilitate the procedure to be easier to access for patients. In this talk, he will introduce mHealth platform not only diabetes diagnosis, but also technology for counterfeit drug detection.

Bio:
Hee-Jae Jeon is assistant professor of mechanical and biomedical engineering at Kangwon National University, with a special interest in mobile health platform combing with machine learning. He holds BS degree from Meiji University in Mechanical engineering, Japan and obtained his Ph.D. degree from the department of biomedical science and engineering (BMSE), Gwangju Institute of Science and Technology (GIST). He has been a postdoctoral fellow in the Weldon School of Biomedical Engineering for three years, Purdue University, USA. His research is centered on development of biomedical optics, mobile phone-based digital health care, and machine learning-based image processing.

IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Advanced in Healthcare



Tools for quantitative measurement of molecular, cellular and tissue parameters for biological applications

Prof. Kristóf Iván
Faculty of Information Technology and Bionics, Pázmány Péter Catholic University, Budapest, Hungary

The successful collaboration between different research groups of the Faculty of Information Technology and Bionics at PPKE has resulted in new microfabricated devices for a wide range of biological applications. The separation of newly synthetized protein complexes in microfluidic flow and downstream spectroscopy requires precise device design and flow control for successful measurements. Results on quantitative measurements of the division of cells include new device designs for capturing and imaging single yeast cells for continuous monitoring and parameter extraction. Skin-on-a-chip devices have been developed for the continuous measurement of transdermal absorption of different compounds in both animal skin models and human tissue substituent models. For the above devices the microfabrication possibilities from SU-8 based lithography to 3D printing and CNC machining will be summarized.

Bio:
Kristóf Iván obtained his MSc in bio-engineering and MA in engineer-teaching from the Technical University of Budapest (Hungary), in 2002 and 2004, respectively. He obtained his PhD in info-bionics from the Faculty of Information Technology at Pázmány Péter Catholic University (PPKE). He has been a visiting researcher at the University of Minnesota, MN and University of California, Berkeley in 2006 and 2012, respectively. He has served as the dean of the Faculty of Information Technology and Bionics, PPKE, between 2016 and 2022. His research area focuses on the one hand on biomicrofluidics, the miniaturization of biomedical testing and diagnostics; and on the other hand on brain-computer interfaces for improving rehabilitation and inclusion possibilities for disabled people.

* IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talks were supported by the GoGE/SDG of Seoul National University (SNU) BK21 Education and Research Program for Future ICT Pioneers, the SNU Project Group for Education and Research in Medical AI, and the MD-PhD/Medical Scientist Training Program of SNU.

IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Data Science in Biomedical Engineering



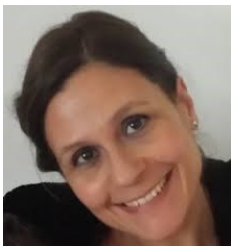
Data protection with confidential computing

Prof. Byoungyoung Lee
Department of Electrical and Computer Engineering, Seoul National University

Data is one of the most important assets in the AI era. Data sharing and trading creates opportunities for maximally extorting the value of the data to support medical record tracking, healthcare services, and even pandemic prediction and prevention. Data security and privacy is the paramount concern in such settings. This talk introduces data protection techniques using confidential computing, which gained strong attention from the computer systems and security community. The talk first introduces basic concepts of the confidential computing, and then presents currently-available solutions provided by CPU vendors (e.g., Intel, AMD, and ARM) and cloud providers (e.g., Amazon, Google, and Microsoft).

Bio:
Byoungyoung Lee is Associate Professor at Seoul National University. His research focus is in systems security, particularly focusing on designing and implementing the secure systems to protect the data. He received the Internet Defense Prize by Facebook and USENIX (2015) and Google ASPIRE Award (2019).

IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Data Science in Biomedical Engineering



The Long Path to Usable AI

Prof. Barbara Di Camillo
Department of Information Engineering, University of Padova, Padova, Italy

The barriers limiting the impact of practical application of artificial intelligence methods in health care have been inherent, besides to the characteristics of big data, to the unmet needs of the final users. This includes, from the very beginning of the data analysis path, the difficulty to manage in an automatic way huge amounts of input data, often of a different nature (continuous, discrete, categorical variables) and collected as a time series of sparse and not equally distributed events. Other barriers to AI use in public health management include the need to use models and biomarkers that can truly generalize on different datasets and the need to be able to visualize the clinical data as a process that highlights the relationship between clinical decisions and events.
In this contribution, I would like to suggest some paths that, in my experience, lead the data mining and machine learning approaches toward a real use in clinical research and healthcare practice. In particular, I will touch, through real examples, the management of input data and how this can be solved automatically using deep learning; the problem of model recalibration; the problem of turning long and numerous series of clinical events into a process that includes and gives insight into clinical actions and their effects.

Bio:
Barbara Di Camillo is a full professor in computer science with the Department of Information Engineering, University of Padova. Her research activity is centered on the development and application of advanced modeling, data mining, and machine learning methods for high-throughput biological data analysis in the field of Bioinformatics and Health Informatics. This includes model/methods development and application in the field of systems biology, reverse engineering, and predictive medicine. In particular, she has been working on omics data studying metagenomics and transcriptomics regulatory networks and cell-cell communication networks from scRNAseq data. She is working on the use of dynamic Bayesian networks to model disease dynamics and the effect of the interaction of different variables (societal, clinical, environmental, and genetic) and their effect on complex clinical phenotypes.

* IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talks were supported by the GoGE/SDG of Seoul National University (SNU) BK21 Education and Research Program for Future ICT Pioneers, the SNU Project Group for Education and Research in Medical AI, and the MD-PhD/Medical Scientist Training Program of SNU.

IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Data Science in Biomedical Engineering

Emerging Technologies of AI for Medical Image Analysis



Prof. Kyu-Hwan Jung
Sungkyunkwan University SAHIST / Samsung Medical Center Data Science Research Center

Recent years have witnessed the rapid development and deployment of artificial intelligence (AI) technology in various domains of medicine, including radiology. AI has shown its potential to dramatically improve the quality and efficiency of radiology workflow, from image acquisition to preprocessing, image interpretation, reporting, and integrated diagnosis. As a result of required technical and clinical validation, a considerable number of commercial solutions have already acquired regulatory approval or certification in several countries. However, only a limited number of these solutions have been clinically adopted and routinely used in clinical practice. Besides the lack of economic incentive, there are some technical issues or limitations to be addressed to accelerate the widespread adoption of AI solutions such as comprehensiveness of indications, integration level to existing workflow, usability of user interface, and interpretation of AI results.
In this talk, some technical approaches or services under active development which will change the clinical workflow in the coming years will be introduced. In addition to the methodological approaches to deal with the limitations of current medical AI algorithms, the integration of emerging technologies from various domains to expand the capabilities of both human physicians and AI will be discussed.

Bio:
Kyu-Hwan Jung is an assistant professor in Samsung Advanced Institute for Health Science and Technology(SAIHST) at Sungkyunkwan University. Prior to joining SAIHST, he was a cofounder and CTO of VUNO, where he led overall R&D for the AI-based software medical devices. He worked in Samsung Advanced Institute of Technology, SK Telecom and SK Planet where he has developed several algorithms and services based on large-scale user dataset. He received his B.Sc. and Ph.D. from the department of Industrial and Management Engineering at POSTECH, his recent publications includes journal articles in Radiology, Ophthalmology, Clinical Cancer Research, and conference proceedings in NeurIPS, MICCAI, and conference abstracts in RSNA, AACR, ASCO. He is also a board member of Korean Society for Artificial Intelligence in Medicine(KoSAIM) and Korean Society for Imaging Informatics in Medicine(KSIIM) where he is in charge of academia-industry collaboration.

IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talk: Data Science in Biomedical Engineering

Clinical Implications of AI and Explainable AI in Medicine



Dr. Jooyoung Chang
CTO, XAIMED

Bringing novel deep learning models from bench to bed requires trusting medical artificial intelligence. When developing models for conventional targets, such as glaucoma, the clinical implications of models are determined mainly by cross-sectional analysis using measurements such as accuracy and other metrics. With regards to explainability, these models are predicting humanly known and definable features, and thus, explainability-based trust can be obtained when the rationale of the AI is clear and equivalent to the clinician's rationale. When developing models for opportunistic targets, such as cardiovascular disease risk, however, the clinical utility assessment leads to longitudinal validation and analysis of the performance beyond conventional risk models, or gold standards. In this case, the model is detecting features that are unknown to the clinician, and, thus, explainabilty plays a part in the scientific discovery through the understanding of model decisions.
In this talk, we focus on building trust not only by producing evidence for statistically significant associations with clinical outcomes, but also by validating explainability methods that help clinicians to understand the rationale of AI's decisions.

Bio:
Senior Researcher @ XAIMED
PHD @ Dept. of Biomedical Sciences, Seoul National University
MD @ Seoul National University
BA @ KAIST

* IBES/KOSOMBE/SNU Invited Talks were supported by the GoGE/SDG of Seoul National University (SNU) BK21 Education and Research Program for Future ICT Pioneers, the SNU Project Group for Education and Research in Medical AI, and the MD-PhD/Medical Scientist Training Program of SNU.

22 대한의용생체공학회
추계학술대회

IBES/KOSOMBE Proceedings



Multi-echo sandwich spatial saturation neuromelanin imaging (sandwichNM$_{multi-echo}$) assessing NM-sensitive images

Sooyeon Ji[1], Eun-Jung Choi[1], Beomseok Sohn[2], Kyoungwon Baik[2], Eung Yeop Kim[3], In Seong Kim[4], Jin Wook Choi[5], Seongbeom Park[6], Soohwa Song[6], Dong Hoon Shin[6], Phil Hyu Lee[2], and Jongho Lee[1]

Department of Electrical and Computer Engineering, Seoul National University, Seoul, Korea, Republic of[1]; Department of Radiology, Severance Hospital, Seoul, Korea, Republic of[2]; Department of Radiology, Samsung Medical Center, Seoul, Korea, Republic of[3]; Siemens Healthineers Ltd., Seoul, Korea[4]; Department of Radiology, Ajou University School of Medicine, Ajou University Medical Center, Suwon, Korea[5]; Heuron Co., Ltd.[6]

* sueji0221@snu.ac.kr

Abstract

Multi-echo sandwich spatial saturation neuromelanin (sandwichNM$_{multi-echo}$) imaging is proposed to simultaneously acquire a high-quality neuromelanin-sensitive image, a co-localized T_2* map, and an improved susceptibility map weighted image for nigral hyperintensity. When this method is applied for PD patients and healthy controls, the results suggest that the reduced neuromelanin contrast in PD is partially explained by shorter T_2* in substantia nigra of the PD patients. Initial results at 7T further support the finding, suggesting a need for T_2* correction in assessing the NM-sensitive images.

1. Introduction

Neuromelanin (NM)-sensitive MRI[1–4] and susceptibility imaging for nigral hyperintensity,[5–8] and the joint analysis of the two imaging methods[9–11] are of great interests in the research of Parkinson's disease (PD). Recently, sandwich spatial saturation neuromelanin (sandwichNM) imaging was developed using spatial saturation pulses for MT weighting (Figure 1).[12] Because sandwichNM is based on a 3D GRE sequence, the phase data may be utilized for susceptibility-based nigral imaging, similar to a previous study.[10] In this work, we propose to extend the sandwichNM method by utilizing multi-echo magnitude and phase images, which can be acquired at no extra cost. These images are utilized to obtain NM-sensitive images along with co-localized T_2* maps, and improved nigral hyperintensity images using susceptibility map weighted imaging (SMWI).[7,13] We demonstrate that the new SMWI images benefit from additional NM weighting from sandwichNM. The comparison between PD patients and healthy controls (HCs) reveals a need for T_2* correction prior to assessing NM-sensitive images. This finding is further supported by 7T results.

2. Methods

[Multi-echo sandwichNM of PD patients and HCs]

Ten PD patients (4 males; 69.5 ± 8.67 years) and two HCs (62- and 76-year-old female) were scanned using a 3T scanner (MAGNETOM Prisma^{fit}, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany; IRB approved) for comparison between sandwichNM images in PD and HC. The patients met UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria and had dopamine deficit in striatum in dopamine transporter imaging. SandwichNM images were acquired using scan parameters summarized in Table 1.

In all subjects, T_2* maps were generated by fitting a mono-exponential model to the magnitude images. Then, the multi-echo magnitude and phase images were processed using the SMWI toolbox. The resulting SMWI images have NM-weighting and is named as NM-SMWI to distinguish them from conventional SMWI[7] that utilized no saturation pulses.

To assess the CNR[7] of nigral hyperintensity signature (or nigrosome 1) in NM-SMWI, conventional-SMWI is also acquired with the same sequence parameters.

Substantia nigra (SN) and crus cerebri (CC) ROIs were drawn for ROI analysis of T_2* values and contrast ratio (CR)[1] with

$$\mathrm{CR}\ (\%) = \frac{(I_{SN} - I_{CC})}{I_{CC}} \times 100, \qquad \text{[Eq 2]}$$

where I_{SN} and I_{CC} are the ROI-averaged signal intensities. SN ROIs were then divided into medial and lateral ROIs (Figure 2a, b; red: medial SN, purple: lateral SN), and ROI-averaged T_2* were calculated.

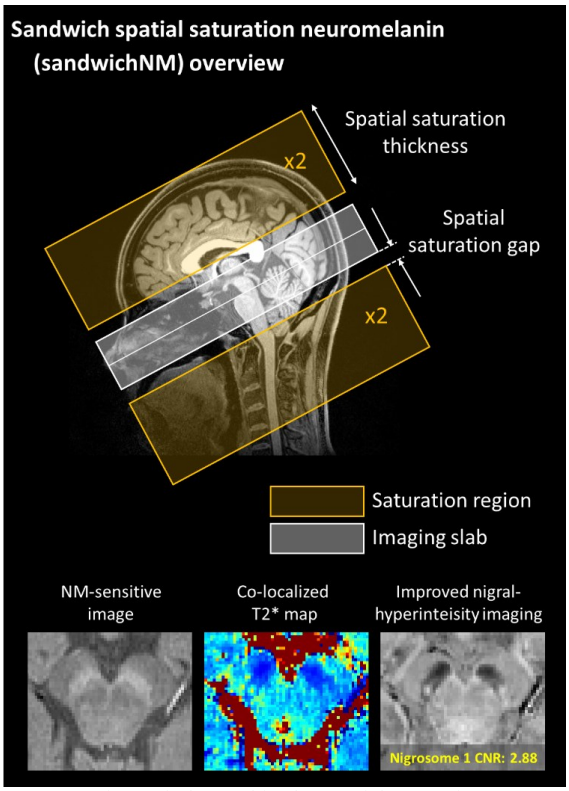


Figure 1. Overview of the multi-echo spatial saturation neuromelanin (sandwichNM$_{multi-echo}$) imaging. SandwichNM imaging uses spatial saturation pulses for magnetization transfer (MT) weighting. Four spatial saturation pulses are alternately applied inferior and superior to the imaging volume, inducing symmetric MT effects across slices. SandwichNM$_{multi-echo}$ imaging provides high quality NM images, co-localized T_2* maps, and improved nigral hyperintensity images.

[7T multi-echo sandwichNM]

One healthy subject was scanned at a 7T scanner (MAGNETOM Terra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany; IRB approved). Two sandwiched saturation pulses with 150 mm thickness and 5 mm gap were utilized to meet the SAR limitation. Scan parameters are summarized in Table 1. To demonstrate the T_2* weighting, sandwichNM images were extrapolated to TE = 0 ms.

Scanner	Base sequence	TR [ms]	FA [°]	TE [ms]	resolution [mm^3]	TA [min]	Sandwich spatial saturation parameters	Note
3T Prisma, Siemens	3D GRE	60	20	3.59:6.91:24.29	0.8 × 0.8 × 1.2	5:32	4 saturation pulses Thickness = 80 mm Gap = 10 mm	Elliptical scanning Asymmetric echo
7T Terra, Siemens	3D GRE	60	18	4.99:6.91:39.54	0.6 × 0.6 × 0.5	12:18 × 3	2 saturation pulses Thickness = 150 mm Gap = 5 mm	Elliptical scanning Phase partial Fourier = 7/8 GRAPPA factor = 2 Flow compensation = "read" Averaged 3 times

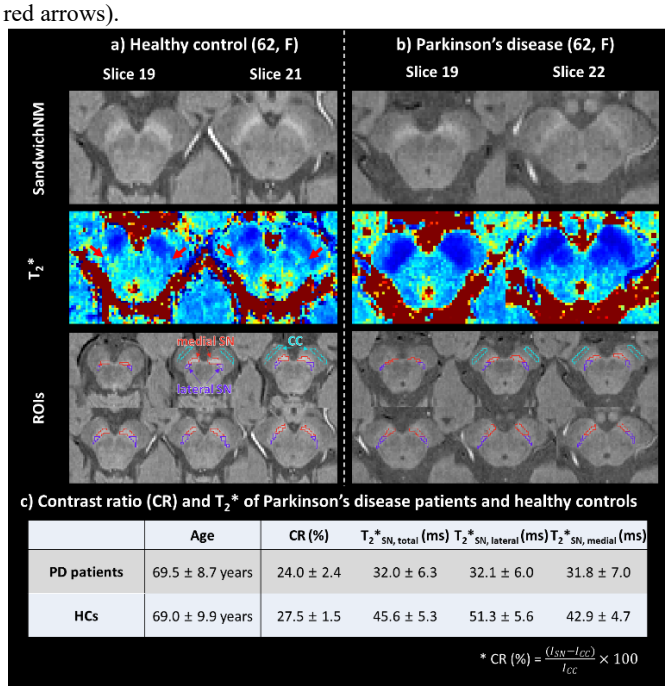
Table 1. Sequence parameters for this study.

3. Results

SandwichNM images and T_2* maps are displayed for one HC and one PD patient (Figure 2). When CR and T2* are compared, they are smaller in PD patients than in HCs (CR: 24.0 ± 2.4% vs. 27.5 ± 1.5%; T_2*: 32.0 ± 6.3 ms vs. 45.6 ± 5.3 ms). Mean T_2*$_{SN,medial}$ is smaller than T_2*$_{SN,lateral}$ in HCs (T_2*$_{SN,medial}$: 42.9 ± 4.7, T_2*$_{SN,lateral}$: 51.3 ± 5.6), whereas they are comparable in PD patients (T_2*$_{SN,medial}$: 31.8 ± 7.0, T_2*$_{SN,lateral}$: 32.1 ± 6.0).

When the NM-SMWI and Conventional-SMWI images are compared (Figure 3), the nigral hyperintensity is observed in both images of HC (Figure 3a, red arrows), while it disappeared in the PD patient. The hyperintensity appears brighter in the NM-SMWI images, due to the NM-weighting, improving CNR (NW-SMWI: 2.88 vs Conventional-SMWI: 2.09).

The 7T sandwichNM, sandwichNM at TE of 0 ms, and NM-SMWI are displayed in Figure 4. SandwichNM at TE of 0 ms display substantially higher signal intensity than that at 1st echo due to the T2*-weighting, suggesting a necessity to correct for the T2* effects. A laminar structure is noticed in the sandwichNM image (Figure 4, red arrows).



c) Contrast ratio (CR) and T_2* of Parkinson's disease patients and healthy controls

	Age	CR (%)	T_2*$_{SN,total}$ (ms)	T_2*$_{SN,lateral}$ (ms)	T_2*$_{SN,medial}$ (ms)
PD patients	69.5 ± 8.7 years	24.0 ± 2.4	32.0 ± 6.3	32.1 ± 6.0	31.8 ± 7.0
HCs	69.0 ± 9.9 years	27.5 ± 1.5	45.6 ± 5.3	51.3 ± 5.6	42.9 ± 4.7

* CR (%) = $\frac{(I_{SN}-I_{CC})}{I_{CC}} \times 100$

Figure 2. Two slices of healthy control (HC; (a)) and PD patient (b) data are compared for the sandwichNM images (1st echo) and T_2* maps. Red, purple, and sky-blue lines on the ROIs panel denote medial substantia nigra (SN), lateral SN, and crus cerebri (CC) ROIs, respectively. c) When averaged across each group, the CR of SN is smaller in PD patients than HCs. However, T_2* is shorter in PD patients, suggesting influence of T2* differences on CR due to non-zero TE(=3.59 ms). Spatial distribution of T_2* is different in PD and HC (T_2*$_{lateral}$ compared to T_2*$_{medial}$ higher in HC, but similar in PD).

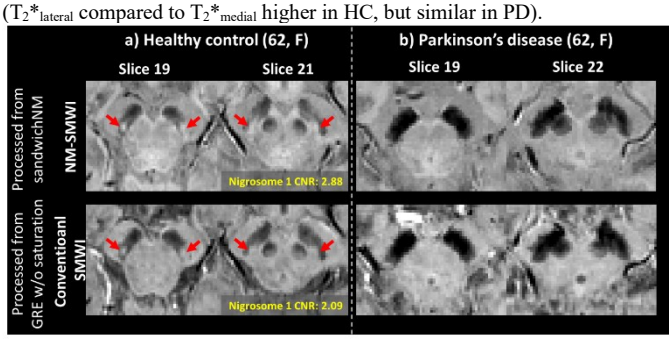


Figure 3. The NM-SMWI, GRE-SMWI images of the age- and sex-matched HC (a) and PD patient (b). All images of HC successfully delineate the nigral hyperintensity region (a.k.a nigrosome 1), while the region is not noticeable in the PD patient images. The nigrosome 1 signature in NM-SMWI appear brighter than in conventional SMWI, which is confirmed in the CNR comparison (2.88 in NM-SMWI vs 2.09 in conventional-SMWI).

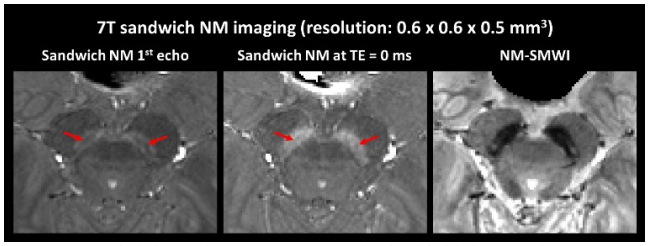


Figure 4. SandwichNM images at 7T acquired with higher resolution. Due to shorter T_2* at 7T and longer TE from high resolution, the T_2* effects are more pronounced at the sandwichNM image, resulting in a substantially reduced NM contrast. An improved NM contrast can be combined after extrapolating a TE of 0 ms image. In this high-resolution 7T sandwichNM image, the laminar structure of NM is noticed (red arrows), similar to that observed in a histopathology study[17]. NM-SMWI displays the nigral hyperintensity sign.

4. Discussion and Conclusion

In this study, sandwichNM$_{multi\text{-}echo}$ is proposed and applied for PD patients and HCs. SandwichNM results reveal a CR drop in PD patients compared to HCs, agreeing with the previous studies.[1,11,14,15] Our new NM-SMWI displays improved nigral hyperintensity compared to conventional-SMWI. While CR is smaller in PD compared to HCs, the results must be carefully interpreted considering the T_2* differences and non-zero TE. The PD patients had shorter T_2*$_{SN,total}$, presumably from high iron deposition in SN, creating reduction in CR when non-zero TE is used. Furthermore, the different spatial distribution of T_2* values (i.e., T2*$_{SN,medial}$ vs. T2*$_{SN,lateral}$) may affect voxel-wise comparison of NM in HCs and PDs in NM-sensitive imaging using GRE. Therefore, the T_2* effects must be considered before the analysis of NM-sensitive MRI images (e.g., extrapolate to TE = 0 ms). The 7T scan had longer TE due to flow compensation. Moreover, T_2* is shorter at 7T,[16] resulting in larger T_2*-weighting in 7T sandwichNM images. The appearances of SN in sandwichNM (1st echo) and sandwichNM at TE of 0 ms are visually different, supporting the finding that the T_2* effects must be considered in NM-sensitive images.

In conclusion, the proposed sandwichNM$_{multi\text{-}echo}$ provides NM-sensitive images, co-localized T_2* maps, and improved SMWI for nigral hyperintensity. The T_2* analysis suggests a need for T_2* correction prior to the assess of NM-sensitive images.

6. References

[1] Sasaki, M. *et al.* Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 17, 1215–1218 (2006).
[2] Cassidy, C. M. *et al.* Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. *Proc National Acad Sci* 116, 201807983 (2019).
[3] Liu, Y. *et al.* Optimizing neuromelanin contrast in the substantia nigra and locus coeruleus using a magnetization transfer contrast prepared 3D gradient recalled echo sequence. *Neuroimage* 218, 116935 (2020).
[4] Chen, X. *et al.* Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. *Magn Reson Imaging* 32, 1301–1306 (2014).
[5] Kwon, D. *et al.* Seven-tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease. *Ann Neurol* 71, 267–277 (2012).
[6] Schwarz, S. T. *et al.* The 'Swallow Tail' Appearance of the Healthy Nigrosome – A New Accurate Test of Parkinson's Disease: A Case-Control and Retrospective Cross-Sectional MRI Study at 3T. *Plos One* 9, e93814 (2014).
[7] Nam, Y., Gho, S., Kim, D., Kim, E. Y. & Lee, J. Imaging of nigrosome 1 in substantia nigra at 3T using multiecho susceptibility map-weighted imaging (SMWI). *J Magn Reson Imaging* 46, 528–536 (2017).
[8] Cheng, Z. *et al.* Imaging the Nigrosome 1 in the substantia nigra using susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping: An application to Parkinson's disease. *Neuroimage Clin* 25, 102103 (2020).
[9] Langley, J. *et al.* A multicontrast approach for comprehensive imaging of substantia nigra. *Neuroimage* 112, 7–13 (2015).
[10] He, N. *et al.* Imaging iron and neuromelanin simultaneously using a single 3D gradient echo magnetization transfer sequence: Combining neuromelanin, iron and the nigrosome-1 sign as complementary imaging biomarkers in early stage Parkinson's disease. *Neuroimage* 230, 117810 (2021).
[11] Sung, Y. H., Noh, Y. & Kim, E. Y. Early-stage Parkinson's disease: Abnormal nigrosome 1 and 2 revealed by a voxelwise analysis of neuromelanin-sensitive MRI. *Hum Brain Mapp* 42, 2823–2832 (2021).
[12] Ji, S. *et al.* High neuromelanin contrast achieved using sandwiched flow saturation RF pulses: sandwich-fsNM imaging. in *Proceedings 2021 Annual Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 1253 (2021).
[13] Gho, S. *et al.* Susceptibility map-weighted imaging (SMWI) for neuroimaging. *Magnet Reson Med* 72, 337–346 (2014).
[14] Prasuhn, J. *et al.* Association of Locus Coeruleus and Substantia Nigra Pathology With Cognitive and Motor Functions in Patients With Parkinson Disease. *Neurology* 97, e1007–e1016 (2021).
[15] Oshima, S. *et al.* Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging Using DANTE Pulse. *Movement Disord* (2020) doi:10.1002/mds.28417.
[16] Peters, A. M. *et al.* T2* measurements in human brain at 1.5, 3 and 7 T. *Magn Reson Imaging* 25, 748–753 (2007).
[17] Blazejewska, A. I. *et al.* Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD. *Neurology* 81, 534–540 (2013)

자극 위치에 따른 전류 및 전압 자극에 대한 망막신경절세포의 반응

정희수[1,2], 황서영[3], 박혜림[1], 전상범[1,2,4*]
이화여자대학교 전자전기공학과[1]
이화여자대학교 스마트팩토리융합전공[2]
서울대학교병원[3]
이화여자대학교 뇌인지과학과[4]

Responses of retinal ganglion cells to current and voltage stimulation according to the surface of stimulation

Hee Soo Jeong[1,2], Seoyoung Hwang[3], Hyerim Park[1], Sang Beom Jun[1,2,4*]
[1]Department of Electronic and Electrical Engineering, Ewha Womans University, Korea
[2]Graduate Program in Smart Factory, Ewha Womans University, Korea
[3]Seoul National University Hospital, Korea
[4]Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, Korea
[*]juns@ewha.ac.kr

Abstract

Retinal prostheses have been developed to restore vision in people who have lost sight due to diseases such as retinal pigmentosa (RP) and age-related macular degeneration (AMD). Like many implantable prostheses, it is the principle of generating neural activity using electrical stimulation. By applying electrical stimulation to the retina, the activity of the surviving retinal ganglion cells (RGC) is induced even if the photoreceptor does not exist. When developing such retinal prostheses, it is very important to select a position to apply electrical stimulation. This is because the effect of the stimulus, the parameters of the stimulus to be applied, and the difficulty of surgery are determined depending on the location. In addition, devising electrical stimulation methods by adjusting stimulation parameters for successful vision recovery is also an important factor in the development of retinal prostheses. In order to develop the retinal prostheses, we investigated the response of RGCs according to the electrical stimulation method for each stimulation location. In this study, an experimental setup was constructed to compare the effects of epiretinal stimulation and subretinal stimulation, and current and voltage were applied to confirm the response of RGCs according to each stimulation. In addition, the response of RGCs for each stimulation parameter was confirmed by changing the stimulation parameters for current and voltage, respectively.

1. 연구 배경

망막색소변성증 및 나이 관련 황반변성과 같은 질환에 의해 시력을 상실한 사람들의 시력을 회복시키기 위해 인공망막 장치가 개발되어 왔다 [1-2]. 여러 이식형 장치와 마찬가지로 전기자극을 이용하여 신경신호를 유발하는 원리이다. 망막의 시각세포에 전기적 신경자극을 인가하여 광수용체가 존재하지 않더라도 생존하고 있는 망막신경절세포의 활동전위를 유발한다.

이러한 인공망막 장치의 개발 시 전기적 신경자극을 인가할 위치 선정은 매우 중요하다. 위치에 따라 자극의 효과, 인가할 자극의 파라미터, 수술의 난이도 등이 결정되기 때문이다. 또한 성공적인 시력 회복을 위해 자극 파라미터를 조절하여 전기자극 방법을 고안하는 것 또한 인공망막 장치 개발 시 중요한 요소 중 하나이다. 이를 위해 본 연구팀은 자극 위치 별 전기자극 방법에 따른 망막신경절세포의 반응을 확인하고자 한다.

본 연구에서는 망막상 자극 (epiretinal stimulation)과 망막하 자극 (subretinal stimulation)의 효과를 비교하기 위해 실험적인 셋업을 구성하여 전류 및 전압을 인가하여 각각의 자극에 따른 망막신경절세포의 반응을 확인하였다. 또한 전율 및 전압에 대한 자극 파라미터를 각각 변화시켜 자극 파라미터 별 망막신경절세포의 반응을 확인하였다.

2.연구 방법

본 연구에서는 pMEA (Multi Channel Systems MCS GmbH, Reutlingen, Germany) 위에 망막 조직을 올려놓고 그 위에 단일전극을 얹는 샌드위치 구조를 만들어 망막상 자극과 망막하 자극을 진행하였다 (그림 1).

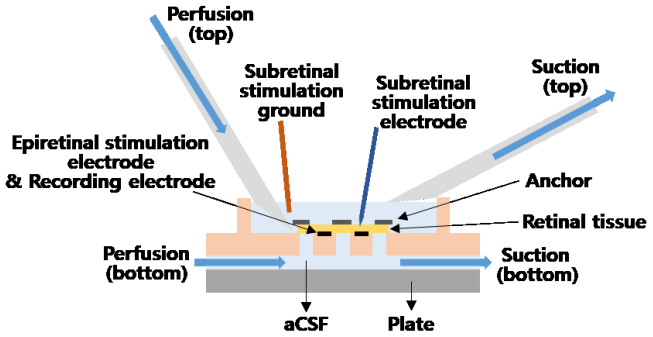


그림 1. 망막상 자극, 망막하 자극 및 망막신경절세포의 신호를 기록하기 위한 실험 셋업

망막 조직을 얻기 위해 8주령 쥐 (C57BL/6, male)을 사용하였다. 실험동물을 마취시킨 후 경추탈구에 의한 안락사를 진행하여 안구를 적출하였다. 모든 동물 실험은 이화여자대학교 동물실험윤리위원회의 허가를 받아 수행되었다 (EWHA IACUC 22-007-t).

망막의 신경신호는 pMEA를 통해 기록하였다. 전기자극은 자극 방법에 따라 pMEA를 사용하여 망막상 자극을, 단일전극 (stimulating electrode, A-M SYSTEM, WA, USA)을 사용하여 망막하 자극을 수행하였다. 자극을 인가하기 전에

자발적인 신경신호 (spontaneous neural signal)를 기록한 후 전류자극과 전압자극을 순차적으로 인가하며 기록하였다. 자극 파라미터는 phase duration 500 μs를 고정하고, amplitude의 step size를 각각 10 μA, 0.5 V로 설정하여 크기를 증가시키며 20회 씩 반복하여 자극을 인가했다 (10 ~ 40 μA, 0.5 ~ 2.5 V).

3. 연구 결과

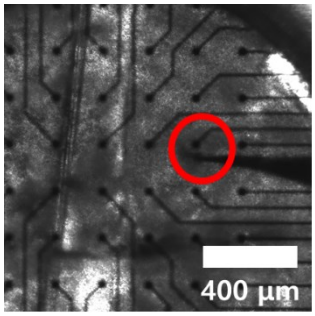


그림 3. 단일전극 및 pMEA를 통한 망막 자극 및 pMEA를 통한 망막신경절세포의 신호 기록 (빨간 원: 자극 위치)

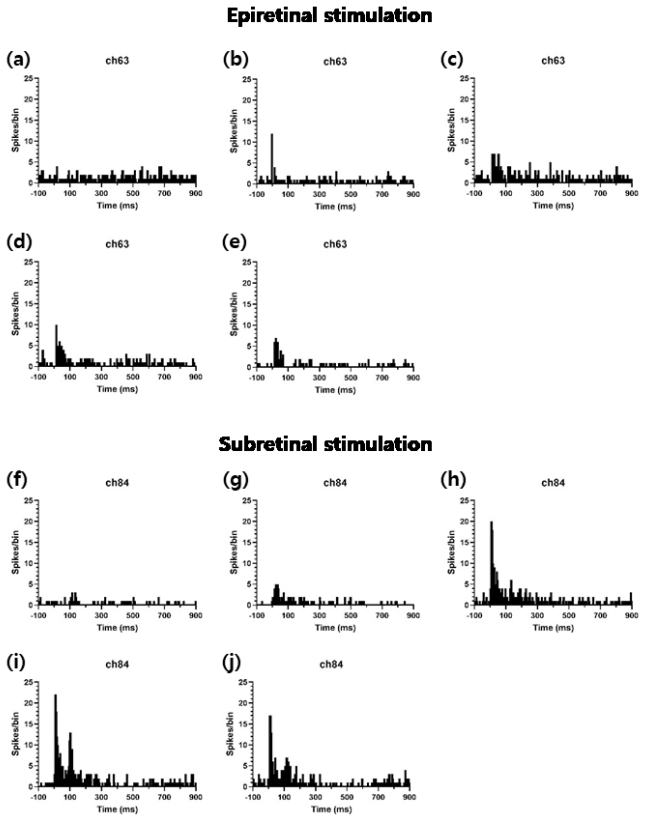


그림 2. 전압에 의한 망막상 및 망막하 자극 결과
(a-d) 망막상 자극에 대한 1초 동안의 스파이크 수 변화, (f-j) 망막하 자극에 대한 1초 동안의 스파이크 수 변화 ((a,f) 0.5 V; (b,g) 1 V; (c,h) 1.5 V; (d,i) 2 V; (e,j) 2.5 V; bin size: 5 ms).

자극 전극으로 임피던스 값이 100 kΩ 이하인 전극 두 종류를 사용하였다. 망막상 자극은 pMEA에서 한 채널을 설정하여, 망막하 자극은 단일전극으로 자극을 인가하였다. 자극 위치는 자발적인 신경신호를 기록하여 신경신호가 많이 기록되는 위치로 설정하였다 (그림 2). 자극에 대한 반응을 확인하기 위해 1 Hz의 자극을 20 회 인가하여 1 초 동안의 spike 수 변화를 관찰하였다.

전류 및 전압 자극에 따른 망막상 자극 및 망막하 자극에 대한 망막신경절세포의 반응을 비교해보면, 망막하자극에 대한 반응이 더 뚜렷한 것을 확인하였다 (그림3-4).

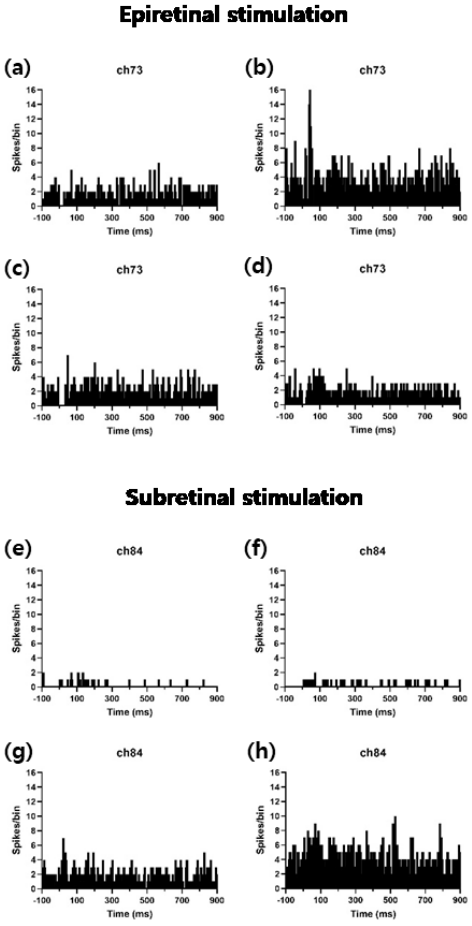


그림 4. 전류에 의한 망막상 및 망막하 자극 결과
(a-d) 망막상 자극에 대한 1초 동안의 스파이크 수 변화, (e-h) 망막하 자극에 대한 1초 동안의 스파이크 수 변화 ((a,e) 10 μA; (b,f) 20 μA; (c,g) 30 μA; (d,h) 40 μA; bin size: 5 ms).

4. Acknowledgements

이 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행하였음. (1711139110, KMDF_PR_2-210527_0006)

5.참고 문헌

[1] M. S. Humayun, J. D. Weiland, G. Y. Fujii, R. Greenberg, R. Williamson, J. Little, B. Mech, V. Cimmarusti, G. Van Boemel, G. Dagnelie, and E. de Juan. "Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis." *Vision research*, Vol 43, No.24, p.2573-2581, 2003

[2] E. Zrenner, K. U. Bartz-Schmidt, H. Benav, D. Besch, A. Bruckmann, V. P. Gabel, F. Gekeler, U. Greppmaier, A. Harscher, S. Kibbel, J. Koch, A. Koch, T. Peters, K. Stingl, H. Sachs, A. Stett, P. Szurman, B. Wilhelm, and R. Wilke. " Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words." *Proceedings. Biological sciences,* Vol 278. No. 1711, p.1489-1497, 2011

COMSOL Multiphysics®를 이용한 인공 망막을 위한 나선형 평면 코일의 발열 효과 설계 및 분석

김지성[1*], 서종모[1]
서울대학교 전기정보공학부[1]

Design and Analysis of Thermal Effect of Spiral Planar Coils for Artificial Retina Using COMSOL Multiphysics®

Jisung Kim[1*], Jong-Mo Seo[1]
School of Electrical Engineering, Seoul National University, Korea
*callme@snu.ac.kr

Abstract

In this paper, electromagnetic simulation data and heat generation of a pair of planar coils for artificial retinal implants were analyzed in COMSOL Multiphysics. The whole geometry for planar coils was designed in a transplant situation for artificial retina and analyzed. The limited parameters of the coil due to the limitations of implant space were set. The inductance for the coil and the thermal change due to the electromagnetic force generated in the inductively coupled coil were calculated. Heat transfer analysis in biological models showed that the maximum heat did not exceed the internal tissue damage temperature. The results showed that a pair of coils designed for artificial retinas could be implanted in vivo without destroying body tissues.

1. Introduction

Neuroprosthetics is increasingly accepted as a treatment for a variety of neurological disorders. However, due to the power and volume constraints of implantable medical devices, it is impossible to achieve a reasonable lifetime using batteries. This problem is usually addressed by iterating wireless power transfer (WPT) [1] based on inductive links, which are preferred over capacitive links for power and data transfer over lossy dielectric media such as biological tissue [2]. When considering retinal prostheses, it is quite challenging because of the limited space that can be implanted [3]. Therefore, inductively coupled coils must be designed under limited size conditions.

There are several procedures for designing and analyzing coils. However, the analytical approach can be rather complex and difficult to estimate, mainly due to the increasing complexity of the coil geometry. Therefore, some software uses the finite element method (FEM) to obtain a suitable alternative to solving calculations. One of them is the simulation software COMSOL Multiphysics [4], [5]. COMSOL Multiphysics simulates designs and processes in engineering, scientific research, and more. COMSOL Multiphysics is a simulation platform that covers every step of the modeling workflow, from defining the geometry, material properties, and physics that describe specific phenomena to solutions for generating reliable results.

There are safety considerations to follow for implantable devices. The antenna and coil must first be encapsulated with a non-magnetic, electrically non-conductive material for biological safety concerns. Electromagnetic (EM) flux absorption and circulating currents that occur in the opposite direction to changes in the magnetic field in the coating, the so-called eddy current losses, can be avoided. The next thing to consider is physical safety. The packaging must withstand tension and impact. In addition, the pavement should be compact and have rounded corners to reduce stress on the surrounding contact surfaces. One of the EM safety concerns is the absorption rate (SAR), the energy absorption of tissues. The power dissipated as a unit mass of tissue must be considered. Non-ionic radiation protection (ICNIRP), a guideline for limiting human exposure, is permitted under general public conditions at 0.08W/kg for the whole body and 2W/kg for local exposure. A final consideration is an electromagnetic interference (EMI) safety issues. EMI is a disturbance that affects electrical circuits due to EM induction or radiation. A single inductive link can reduce its size and prevent the body from EM field radiation to reduce interference [6]. This paper will focus on inductively coupled helical planar coil design and simulation using COMSOL. This is because wireless power and data transmission using induction coils can increase the temperature of surrounding tissues. The "lethal temperature range" is set at 45-50 °C, as cellular structures exposed to this temperature range for more than 20 s are known to be destroyed by heat [7].

2. Methods

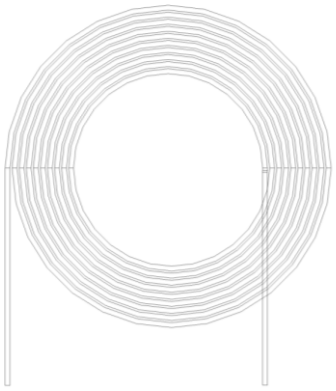


Fig. 1 Schematic of designed planar coil

The overall modeling was done in the form of a coil in which the receiver of the implantable device inserted into the body and the transmitter in contact with the skin were inductively coupled. Because the transmitter is not directly inserted into the body, it is designed as a PCB-based copper wire flat helical coil. At the same time, the receiver is a gold wire flat-based cyclic olefin copolymer (COC) substrate inserted under the skin, fat and muscle layers for biocompatibility.

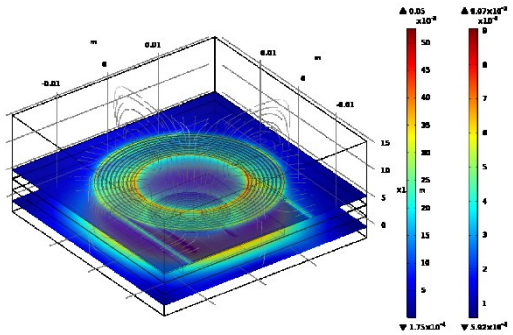


Fig. 2 Magnetic flux density of a pair of planar coils

The designed planar spiral coil has a design parameters; metal line width (W), winding trace thickness(T), interwinding gap(S), outer inductor diameter (Do), inner inductor diameter (Di) and number of coil turns(N). Both W, S and T of planar coils were set as 0.45, 0.2, 0.1 respectively. Parameters for outer coil were N = 10, Di = 8.7mm, Do = 15 with internal coil of N = 8, Di = 1.5mm, Do = 6.5mm. The outer coil was powered by a DC voltage Vo = 200V and the inner coil Vi = 30V. The current splitting pattern of the non-helical coil winding shown in Fig. 2 causes this magnetic field distribution.

3. Results

Two coils designed with the internal tissues of the human body were analyzed for heat generation through heat transfer in solids. The living tissue's skin, fat, and muscle layers were prepared based on the average adult body temperature of 36.5°C, the external coil was set at room temperature of 24°C, and the body coil was set similar to the body temperature. As shown in Fig. 3, the simulation results show that the highest temperature was 310.151K and the lowest temperature was 293.286K, which did not fall within the range that could damage the body's internal tissues. However, starting from [8], if the applied heat is above 44ºC, a minimum of 6 hours is required, and tissue damage occurs. At the skin surface above 44ºC and below 51ºC, the rate of thermal damage doubles for every 1-degree increase.

Planar spiral outer and inner coils were designed and analyzed for an implantable artificial retina. The whole geometry was designed in a transplant situation. The coil parameters were set within the design limits due to the limitations of implant space. The inductance for the coil and the thermal change due to the electromagnetic force generated in the inductively coupled coil were calculated using the finite element method used by COMSOL Multiphysics. Analysis of heat transfer in a biological model shows that the maximum heat does not exceed the temperature, resulting in tissue damage. As a result, a pair of coils designed for artificial retinas can be implanted in vivo without destroying body tissues.

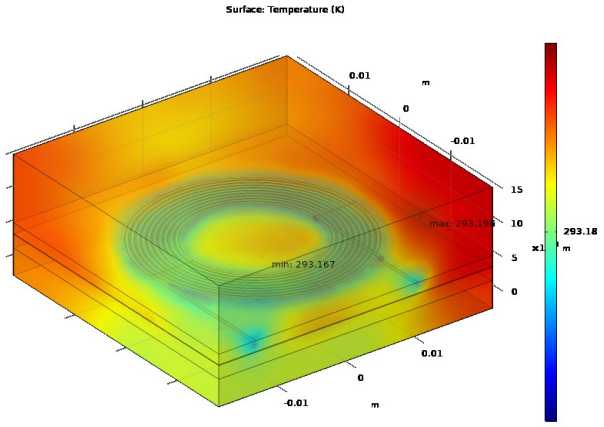


Fig. 3 The temperature change in the internal tissues with designed planar coils

4. Acknowledgements

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science and ICT(NRF-2017R1A5A1015596) and by the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety (Project Number: 1711139110, KMDF-PR-20210527-0006). Part of this paper was presented at the IEEE EMBC 2022 conference.

5. References

[1] R. Das, F. Moradi and H. Heidari, "Biointegrated and Wirelessly Powered Implantable Brain Devices: A Review," IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst., vol. 14, no. 2, pp. 343-358, Apr. 2020.

[2] Hoi-Jun Yoo and Chris van Hoof, eds. Bio-Medical CMOS ICs, Springer Science & Business Media, 2010.

[3] Weiland, James D., Wentai Liu, and Mark S. Humayun. "Retinal prosthesis."Annu. Rev. Biomed. Eng.7 (2005): 361-401.

[4] Hrabovský, Peter, and Oleksii Kravets. "The Design and Simulation of Spiral Planar Coil in COMSOL Multiphysics." 2019 IEEE International Conference on Modern Electrical and Energy Systems (MEES). IEEE, 2019.

[5] Krishnapriya, S., Rama Komaragiri, and K. J. Suja. "Non-spiral planar microcoils for biomedical applications." 2017 IEEE 12th International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (NEMS). IEEE, 2017.

[6] adjar, Haim Mazar. "Human radio frequency exposure limits: An update of reference levels in Europe, USA, Canada, China, Japan and Korea." 2016 International symposium on electromagnetic compatibility EMC EUROPE. IEEE, 2016.

[7] Cosman Jr, Eric R., and Eric R. Cosman Sr. "Electric and thermal field effects in tissue around radiofrequency electrodes." Pain Medicine 6.6 (2005): 405-424.

[8] Yarmolenko, Pavel S., et al. "Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update."International Journal of Hyperthermia 27.4 (2011): 320-343.

폴리이미드 테이프와 금박을 이용한 유연 전극 제작 기법

정현빈[1*], 김지성[1], 서종모[1,2]

서울대학교 전기정보공학부[1]

서울대학교 병원[2]

Flexible electrodes design with singled side polyimide tape and UV laser patterned gold sheet

Hyunbeen Jeong[1*], Jisung Kim[1], Jongmo Seo[1,2]

Department of Electrical and Computer Engineering, Seoul National University[1]

Seoul National University Hospital[2]

[*]wjdgusqls000@snu.ac.kr

Abstract

The production of multi electrodes array using plastic substrates has increased substantially based on the strengths of plastic substrates such as light weight, flexibility and low Young's modulus. However, designing the electrodes on plastic substrates based on the conventional semiconductor process has many disadvantages in terms of time, cost, and the material consumption. In this paper, flexible gold electrodes fabrication process with good performance that can be easily manufactured in a laboratory environment has been introduced. First, gold sheet attached to the conductive double–sided tape was patterned using UV laser. Second, patterned gold sheet and double-sided tape transferred to the single side Kapton tape and cleaning process was proceeded. Third, the other single side Kapton tape was patterned as packaging layer and Polydimethylsiloxane (PDMS) was spin coated to use as bonding layer. Finally, both layers are attached and aligned manually. To demonstrate our novel fabrication process, the impedance was measured.

1. Introduction

For recent years, various fabrication methods which uses polymers as substrate materials have been developed. One of the most popular application which use polymers as substrate material is design micro electrodes array (MEA). The characteristics that polymers have are suitable for micro electrodes array application, like flexibility, light weight and low young's modulus. [1] Those characteristics are the things make polymers superior to the other substrate materials such as metal and silicone. [2]

To fabricate micro electrodes array with polymer substrates, conventional micro electro mechanical system (MEMS) fabrication process are used. [3] Three steps are the major processes for fabricating micro electrodes array, which are the metal deposition, metal patterning and the packaging. To deposit the metal on the polymer substrate, physical vapor deposition process like sputtering is used. However, the low meting temperature and the high reactivity of polymers could cause serious damage to the vapor deposition equipment. For metal patterning, in the conventional way, photolithography process is mainly used. However, because of the lots of chemicals used in the photolithography process, it is almost impossible to apply this process to the polymer substrates without careful considerations on their chemical properties. For packaging, numerous ways exist for each polymer. For example, polyimide, one of the most popular polymers, usually use the liquid fabrication process for packaging. On the other hand, parylene – C, the other polymer that is used in various ways, use vapor deposition process for packaging. This diversity of packaging makes it difficult to develop a simplified process for each application.

Because of the diverse problems mentioned above, the printing process is used a lot with the polymers. [4] The main strengths of the printing process, lower working temperature and the direct metal patterning without exposure to the various chemicals make fabrication process much easier compared to the conventional process. Nevertheless, the needs for pretreatment process is a major hindrance to applying the printing process to polymers. [5] In the printing process, the target material dissolved or dispersed in the solvent, the contact angle relevant to the surface energy of substrates and the kinds of solvent is important. Therefore, to acquire the desired quality, control the contact angle by pretreatment is necessary. However, developing the pretreatment process for each substrate is very time-consuming.

To overcome the problems mentioned for the existing fabrication process, in the previous paper, authors represented the novel fabrication process with laser patterned double-sided tape and gold leaf for electrodes fabrication. [6] In this paper, updated process and evaluation of the manufactured electrodes has been presented. Our updated process is much more stable and has constant results after finishing the fabrication compared to the previous results. Also, it succeeded to maintain the strong points of previous fabrication process, the inexpensiveness and the short manufacturing time.

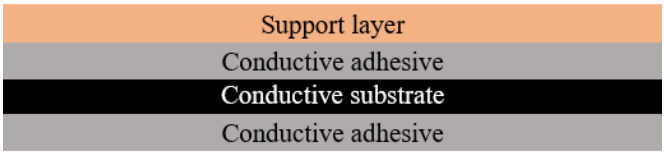


Figure 1. Structure of Double-sided tape

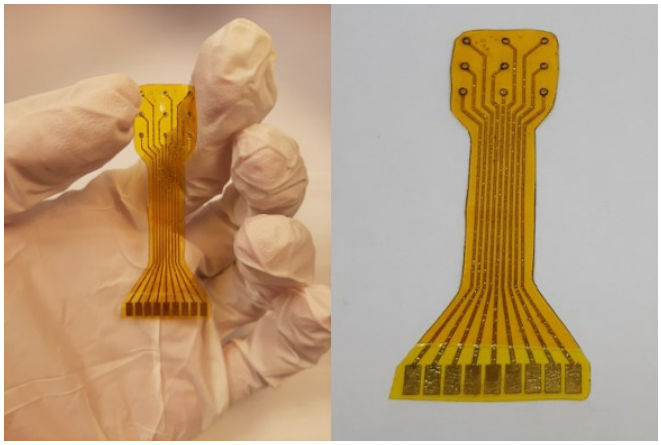


Figure 2. Completed flexible electrodes

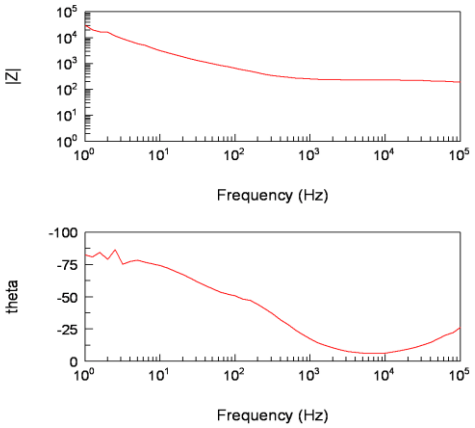


Figure 3. Results of Impedance measurement.

2.Methods

A. Fabrication of electrodes layer

First, before putting the gold sheet, to fix the gold sheet flat on the slide glass, Polydimethylsiloxane (PDMS) B was spin coated. The condition of spin coating was 500 rpm, 30 seconds. After spin coating, put the gold sheet on the PDMS B slowly. PDMS B stick to the gold sheet during the fabrication. Attach double-sided tape on the gold sheet and detach the support of the double-sided tape carefully. By removing the support of the double-sided tape, the preparation for patterning was completed. UV laser was used for patterning. The double-sided tape was used as support for the gold sheet. After patterning, remove the unpatterned area manually. To transfer pattern from the glass to the single side Kapton tape, attach single side Kapton tape on the pattern. After fixing the pattern tightly on the tape, flip the whole fabricated structure and the fix on the clear glass using other tape. Finally, to remove the residue PDMS B on the pattern, put the whole structure into the acetone for 10 seconds.

B. Fabrication of packaging layer

To make packaging layer, fix the single side Kapton tape on the clear glass. After fixing, pattern the single side Kapton tape using UV laser adapt to the opening site. The patterning condition was 5W power, 20 kHz frequency, 15 mm/s speed, 1-time and the 10 us pulse width. To make bonding between the electrodes layer and the packaging layer, PDMS with 10: 1 ratio was used. Single side Kapton tape could be used exclusively as packaging layer but this make the uniformity of packaging very poor. To achieve better adhesion between Kapton tape and the PDMS, O_2 plasma surface treatment was processed in the laboratory level. Treatment condition was 150W power, 20 sccm O_2 gas flow rate and the 3 minutes. After plasma treatment, spin coating of PDMS was proceeded. The condition was 500 rpm, 30 seconds. Since the results of spin coating covered the opening site with PDMS, those PDMS should be removed. To remove the PDMS on the opening sites, detach Kapton tape from the glass and blow the strong air flow on the Kapton tape side using N_2 blow gun. Finally, combine the electrodes layer and the packaging layer. After align, PDMS curing process was proceeded for 4 hours, in 80 ℃. The completed flexible electrode is represented in figure 2.

3. Results

The impedance of fabricated electrode was measured using Impedance/Gain-phase analyzer and the Electrochemical interface analyzer. Reference electrode, Pt counter electrode and fabricated electrode were put in the 250 mL of phosphate buffered saline. Results of impedance measurement were represented in the figure 3. Impedance measurement was repeated 10 times and the average of trial was represented. The measured impedance of electrode at 1kHz was 0.246 kΩ.

4. Conclusion

In this paper, our novel flexible electrodes fabrication process was demonstrated. The introduced process can design a flexible microelectrodes array with minimal material consumption, using easily available materials around us. Although resolution of 100um or less, which is the limit of direct patterning using a laser, was not overcome, the advantage of our process lies in its convenience rather than its resolution. It is expected that such simple and convenient process would be apply to various fields.

5. Acknowledgements

This research was supported by the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (Project Number: 1711139110, KMDF_PR_20210527_0006). Part of this paper was presented at the IEEE EMBC 2022 conference

6. References

[1] Kim, Dae-Hyeong, and John A. Rogers. "Stretchable electronics: materials strategies and devices." Advanced Materials 20.24 (2008): 4887-4892.

[2] Someya, Takao, Zhenan Bao, and George G. Malliaras. "The rise of plastic bioelectronics." Nature 540.7633 (2016): 379.

[3] Liu, Chang. "Recent developments in polymer MEMS." Advanced Materials 19.22 (2007): 3783-3790.

[4] Kamyshny, Alexander, Joachim Steinke, and Shlomo Magdassi. "Metal-based inkjet inks for printed electronics." The Open Applied Physics Journal 4.1 (2011).

[5] Agina, Elena V., et al. "Polymer surface engineering for efficient printing of highly conductive metal nanoparticle inks." ACS applied materials & interfaces 7.22 (2015): 11755-11764.

[6] Jeong, Hyunbeen, and Jong-mo Seo. "Electrode design on plastic substrates using laser patterned double-sided tape and gold leaf." 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2019.

대량생산 가능한 32채널 인공와우 전극의 내구성 평가

최광진[1], 하윤희[1], 신수원[1], 현준우[1], 김상우[1], 민규식[1*]

주식회사 토닥[1]

Durability Evaluation of Manufacturable 32-channel Intracochlear Electrode Array

Gwangjin Choi[1*], Yoonhee Ha[1], Soowon Shin[1], Junewoo Hyun[1], Sangwoo Kim[1] and Kyou-Sik Min[1]

[1]TODOC Co., Ltd., Seoul 08394, Korea

[*]gjchoi@to-doc.com

Abstract

A cochlear implant (CI) is the neural implant that can treat sensorineural hearing loss. As about 1 million units of CIs have been used worldwide for last 40 years, CI has been proven to be the most successful neural implant. However, the high price is one of the obstacles to the widespread use of the CI. Conventional intracochlear electrode arrays are fabricated by manual processes, which makes the CI cost expensive. Therefore, we developed new manufacturing technology for mass production and cost reduction, which enables the fabrication of high-density 32-channel intracochlear electrode array. In this study, validation of the manufacturable 32-channel electrode array was verified through the tests specified by the ISO Standard 14708-07. Through the elongation & insulation test, flexural test, and fatigue test, we evaluated the durability of the proposed intracochlear electrode array.

1. 연구 배경

인공와우(cochlear implant)는 감각신경성 난청(sensori-neural hearing loss)을 겪는 환자들에게 이식되어 청각 감각을 회복시켜주는 신경보철 장치의 일종이다. 달팽이관의 청각세포에 이상이 생기면 청신경으로 전달되어야 할 신경신호가 생성되지 않아 청각 감각이 손실된다. 인공와우 장치는 청각세포를 대신하여 청신경을 전기자극하여 청각 감각을 회복시키는 것을 목적으로 한다. 체외 장치가 마이크를 통해 소리 정보를 받아들이며, 소리 정보는 음성 처리과정을 거쳐 전파코일(transmitting coil)을 통해 체내로 전달된다. 체내 이식장치는 전달받은 소리 정보를 토대로 전기자극 신호를 생성하고, 전기자극 신호는 달팽이관 내부에 삽입된 인공와우 전극(intracochlear electrode array)으로 전달되어 청신경을 자극한다. 이러한 인공와우 장치는 처음 개발되어 사용되기 시작한 1970년대부터 현재까지 전 세계적으로 100만대 정도가 사용되었을 정도로 가장 성공적인 신경보철 장치로 평가받고 있다 [1].

하지만, 인공와우 장치의 높은 가격 때문에 보다 폭넓은 보급에는 여전히 어려움이 있다. 인공와우 장치는 2~3,000만원에 달할 정도로 그 가격이 높아, 현재 보급되어 사용되고 있는 인공와우 장치의 대부분이 개발도상국 또는 최빈국이 아닌 선진국에 분포되어 있는 실정이다. 인공와우 장치의 이러한 높은 가격은 인공와우 전극을 수작업으로 제작하는 과정에서 발생하는 낮은 생산 수율과 높은 생산 비용 때문으로 평가된다. 이를 해결하기 위하여 인공와우 전극을 보다 저렴한 방법으로 제작하기 위한 기술들이 여럿 연구되었다. 비용 절감을 위한 대량생산과 자동화 공정에 유리하도록 반도체 생산공정을 인공와우 전극 제작에 적용한 연구들이 보고된 바 있다 [2, 3]. 그러나 실리콘 웨이퍼 또는 폴리머 물질을 기판 재료로 사용하여, 상용화를 위한 생체적합성 시험과 임상 연구를 통한 검증을 거쳐 제품화 단계까지 이어지기에는 어려움이 있었다.

현재 상용화되어 사용되고 있는 인공와우 장치의 채널수는 12~24개로 제한되어 있다. 인공와우 장치로 입력된 소리 정보는 음성 처리과정과 전기자극 신호 생성 과정을 거쳐 여러 스펙트럼의 신호들로 나뉜다. 이러한 신호들은 채널수에 따라 나뉘어져 인공와우 전극으로 전달되어 청신경의 각 부분들을 자극하게 된다. 따라서 장치의 채널수가 많아질수록 다양한 정보를 담고 있는 신호들을 청신경에 전달할 수 있다. 하지만, 상용 인공와우 전극은 다수의 미세한 백금-이리듐 도선들을 수작업을 통해 배열하는 과정을 통해 제작되기 때문에, 12~24개 이상으로 채널수를 늘릴수록 제작 난이도가 상승할 수밖에 없다. 그리고 이는 생산 수율의 감소와 생산 비용의 증가로 이어진다.

본 연구진은 전극의 생산 비용을 낮추기 위해 새로이 개발된 인공와우 전극 공정 기술을 발표하였다 [4]. 새로 개발된 인공와우 전극 공정 기술은 반도체 공정과 유사한 층상 도포 공정을 사용해 대량생산이 가능하고 생산 비용을 절감을 수 있도록 한 것이 특징이다. 상용 인공와우 장치에서 사용되고 있는 재료인 실리콘 고무 물질과 백금-이리듐 합금을 재료로 사용하기 때문에, 생체적합성 및 임상 안정성을 확보하였다는 장점도 가진다. 더하여, 레이저 가공 공정을 통해서 미세 도선의 배열을 형성하여 32개의 고밀도 채널수를 가지는 인공와우 전극의 제작이 가능하다. 이렇게 제작된 인공와우 전극은 임상 적용에의 실현가능성을 평가하기 위해 전기화학적 & 기계적인 특성을 측정하는 과정을 거쳤다 [4]. 본 연구에서는, 인공와우 장치의 국제 표준화 규격인 ISO 14708-07(Implants for surgery-Active implantable medical devices-Part 7: Particular requirements for cochlear implant systems. Second edition, 2019)의 항목들을 통해 제작된 인공와우 전극의 내구성을 평가하고자 한다.

2.연구 방법

- 인장 & 절연 시험 (ISO 14708-7:2019, 23.3)

제작한 인공와우 전극 시료를 생리식염수(9 g/L)에 담근 후, 37°C 온도에서 10일 동안 유지시킨다. 유지 과정이 종료된 후에는, 시료의 표면을 초순수로 세척한다. 전극의 리드 부분 양 끝을 조임틀에 고정시킨 뒤, 1 N의 인장력이

가해지도록 리드 부분을 늘려주는 과정을 1분 동안 3회 반복한다 (그림 1). 인장 과정을 거친 시료는 생리식염수에 1시간 동안 다시 담근다. 앞의 모든 과정을 거친 시료를 꺼내어 시료의 전도경로에 개방 회로시험과 단락 회로시험에 문제가 없는지를 확인한다. 또한, 전극 시료 각각의 전도경로 쌍에 1 kHz의 주파수와 20 V의 첨두치(peak-to-peak) 진폭을 가지는 구형파 전압을 15초 동안 걸어주어 임피던스의 크기를 측정하였다. 측정된 임피던스의 크기가 100 kΩ 이상인지 확인한다.

- 굴곡 시험 (ISO 14708-7:2019, 23.5)

인공와우 전극 시료의 삽입종료 표시 부분으로부터 10 mm 떨어진 부분을 조임틀에 고정한 뒤, 리드 부분의 가장 끝 부분에 15 g 무게의 추를 부착한다. 추를 조임틀과 같은 높이까지 들어올린 후에 자유낙하로 떨어트리는 과정을 5회 반복한다 (그림 2. 1). 앞의 모든 과정을 거친 시료의 전도경로에 개방 회로시험과 단락 회로시험에 문제가 없는지를 확인한다.

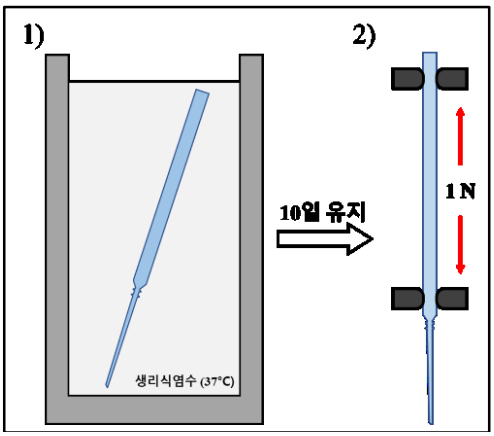


그림 1. 인장 & 절연 시험. 1) 전극 시료를 37°C의 생리식염수에 10일 동안 담가 유지한다. 2) 1 N의 인장력이 가해지도록 리드를 늘려준다. 이후, 생리식염수에 다시 1시간 동안 담가 유지한 뒤, 전도경로의 변화가 없는지를 확인한다.

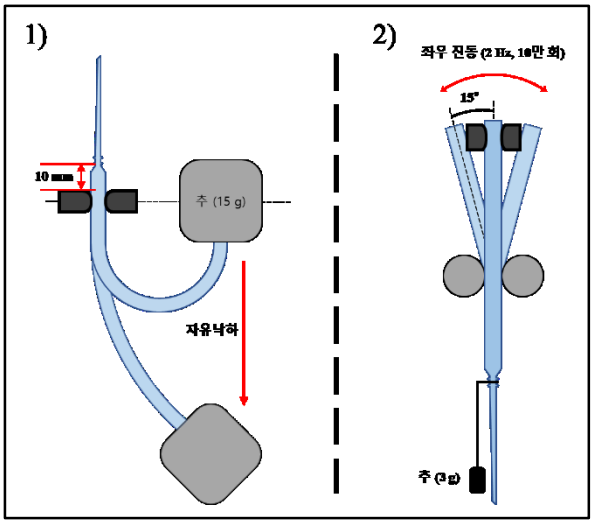


그림 2. 1) 굴곡 시험. 전극 시료를 조임틀에 고정하고 리드 부분에 15 g의 추를 부착하여 아래로 자유낙하한다. 2) 피로 시험. 전극 시료의 리드 부분을 조임틀에 고정하고 3 g의 추를 부착한 뒤, 리드 부분을 좌우 15° 각도로 반복하여 휘게 한다.

- 피로 시험 (ISO 14708-7:2019, 23.5)

인공와우 전극 시료 리드 부분의 가장 끝 부분을 조임틀에 고정한 뒤, 5 mm 지름의 원통 막대 2개로 리드를 고정한다. 시료의 삽입종료 표시 부분에 3 g의 무게의 추를 부착한다. 조임틀이 좌우로 진동하여 리드 부분이 최대 15° 각도로 휘어지기를 반복하도록 한다 (그림 2. 2). 진동은 2 Hz의 주기로 10만 번 동안 반복한다. 앞의 모든 과정을 거친 시료의 전도경로에 개방 회로시험과 단락 회로시험에 문제가 없는지를 확인한다.

3. 연구 결과

인장 & 절연 시험의 결과, 60 mm의 길이 제작된 인공와우 전극 시료의 리드 부분에 1 N의 인장력을 가했을 때 약 2 mm의 길이가 늘어났다. 개방 회로시험과 단락 회로시험을 거쳐 확인한 결과, 시료의 전도경로 상의 문제는 발견되지 않았다. 또한, 각각의 전도경로 쌍의 임피던스 크기는 ISO 14708-7의 기준값인 100 kΩ보다 높은 값으로 측정되었다.

굴곡 시험과 피로 시험을 거친 전극 시료에서도 개방 회로시험과 단락 회로시험을 진행한 결과, 전도경로에서의 문제는 없었다.

본 연구에서는 새로이 개발된 전극 공정 기술로 제작한 인공와우 전극의 내구성을 평가하였다. 제작된 인공와우 전극으로 인장 & 절연 시험, 굴곡 시험, 피로 시험을 진행하였고, 시험 후에 외관상의 손상이나 기능적인 문제가 없음을 확인하였다. 이는 국제 표준화 규격을 만족하는 고밀도의 인공와우 전극이 대량생산이 가능한 공정을 통해 제작될 수 있음을 의미한다. 이를 통해 인공와우 전극의 생산 비용을 절감하고 인공와우 장치를 낮추어 보다 폭넓은 보급이 이루어질 수 있을 것으로 기대한다. 추후에는, 현재 개발이 진행 중인 체외 장치 & 체내 이식장치와 제작한 인공와우 전극을 결합하여, 음성 처리 성능과 전파코일을 통한 정보 전달, 청신경을 통한 전기자극의 유효성 등을 확인하는 연구를 진행하고자 한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호 : 1711174541, RS-2022-0140444)

5.참고 문헌

[1] F. G. Zeng. "Celebrating the one millionth cochlear implant." *JASA Express Letters*, Vol 2. No. 7, 077201, 2022

[2] A. C. Johnson and K. D. Wise. "A robust batch-fabricated high-density cochlear electrode array." *2010 IEEE 23rd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)*. IEEE, p. 1007-1010, 2010

[3] T. M. Gwon, K. S. Min, J. H. Kim, S. H. Oh, H. S. Lee, M. H. Park and S. J. Kim. "Fabrication and evaluation of an improved polymer-based cochlear electrode array for atraumatic insertion." *Biomedical microdevices*, Vol 17. No. 2, p. 1-12, 2015

[4] S. Shin, Y. Ha, G. Choi, J. Hyun, S. Kim, S. H. Oh and K. S. Min. "Manufacturable 32-Channel Cochlear Electrode Array and Preliminary Assessment of Its Feasibility for Clinical Use." *Micromachines*, Vol 12. No. 7, 778, 2021

비침습적 미주신경자극 조건 및 동공 반응성 분석 시스템 개발

이지연[1,2], 김서현[1], 나미혜[1], 최예진[1], 장유진[1], 성지은[3], 전상범[1,2,4]

[1]이화여자대학교 전자전기공학과

[2]이화여자대학교 스마트팩토리융합전공

[3]이화여자대학교 언어병리학과

[4]이화여자대학교 뇌인지과학과

Development of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation parameters and pupil response processing system

Ji-Yeon Lee[1,2], Seo-Hyun Kim[1], Mi-Hye Na[1], Ye-jin Choi[1], Yu-jin Jang[1], Jee Eun Sung[3], Sang Beom Jun[1,2,4,*]

[1]Department of Electronic and Electrical Engineering, Ewha Womans University

[2]Graduate Program in Smart Factory, Ewha Womans University

[3]Department of Communication Disorders, Ewha Womans University

[4]Brain & Cognitive Sciences, Ewha Womans University

[*]juns@ewha.ac.kr

Abstract

Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS), which targets the branch of the vagus nerve of the ear noninvasively, enables the treatment of various illnesses like depression. In this experiment, different stimulation parameters were optimized in human subjects in terms of frequency, pulse width, and duty cycle to apply efficient treatment conditions. The effects of each parameter were evaluated with the changes in pupil size based on custom-made program. This paper implements a design of taVNS-pupillometry processing system and demonstrates parameters of taVNS which overwhelm the somatosensory effect and induce the larger dilation of pupil.

1. 연구 배경

미주 신경은 12개의 뇌신경 중 하나로, 신체 전반에 광범위하게 퍼져 뇌와 장기 사이에 지속적으로 정보를 전달한다. 따라서 미주신경자극(VNS)은 다양한 질병의 치료법으로 적용될 잠재성이 높으며, VNS가 우울증, 통증, 두통 등과 같은 다양한 질병에 실질적인 영향을 미친다는 여러 연구결과도 나왔다.[1] 더불어, 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받은 이식형 VNS 장치를 간질 환자나 중등도 우울증 환자에게 삽입하여 증상을 억제하는 등 치료법으로 활용되고 있다.[2] 그러나 전통적인 VNS는 목 부근의 미주신경 주가지를 침습적으로 타겟하기 때문에 보편적인 활용에 제약이 있다. 따라서, 안전성과 사용의 용이성 측면에서 미주신경을 비침습적으로 자극하는 방법의 필요성이 대두되었고, 최근 귀로 뻗은 미주신경 곁가지가 집중적으로 분포하는 cymba conchae(이갑개정)를 타겟으로 경피적 외이 미주신경자극법(taVNS)이 개발되었다.[3]

아직 taVNS 개발의 초기단계이므로, 불면증, 비만과 같은 다양한 중추 및 말초 질환[4]을 치료하기 위한 메커니즘과 효과적 자극 조건을 찾기 위한 연구가 미비하다. 그러나 taVNS는 사람을 향한 기술인만큼 일정 수준 이상의 반응을 야기하는 파라미터 중 최솟값을 사용해야하기 때문에, 자극 조건 최적화 작업이 필수적이다.

이때 VNS가 자율 신경계를 활성화한다는 측면에서 심박, 뇌파, 혈압 등 다양한 바이오마커로 taVNS의 효과를 평가할 수 있다. 특히, 동공 측정법(pupillometry)은 다른 바이오마커와 달리, 오직 동공의 크기만을 고려하므로, 피험자에게 다른 장비를 부착하지 않고도 간단하고 안전하게 측정할 수 있으며, 카메라를 이용하여 동공 크기를 쉽게 측정할 수 있기 때문에 전문 장비나 오퍼레이터 없이도 손쉽게 데이터를 얻을 수 있다. 다만, 광범위하게 연구에 적용되려면 눈 깜빡임이나 흔들림에 의한 노이즈를 보정하고, 데이터를 분석할 수 있는 프로그램의 개발이 필요하다.

본 연구에서는 동공 반응성을 바이오마커로 사용하기 위한 소프트웨어를 개발하고, 이를 이용해 taVNS의 효과를 증대시키는 자극 파라미터를 조사하였다.

2. 연구 방법

2.1 실험 참가자

신경정신과적·안과적 병력이 없는 건강한 오른손잡이 젊은 성인 여성 6명(평균 연령: 21.8 ± 0.98세)을 대상으로 하여 동공 크기 변화를 측정하였다. 모든 실험 절차는 이화여자대학교의 생명윤리위원회에 의해 승인되었다. (IRB; ewha-202205-0026-01)

2.2 자극 파라미터 측정 실험 설계

눈의 움직임과 동공 크기는 적외선 비디오-오큘로그래피(Video-Oculography) 시스템(Eyelink portable Duo, SR Research)을 사용하여 측정되었다. 동공 크기 데이터는 1kHz로 샘플링되었고, 실험 시작 이전에 화면의 9개 지점을 기준으로 측정각에 따른 실제 크기를 보정하였다. 최적의 측정과 동공 크기에 영향을 주는 외부 요인 통제를 위해 일정한 주변광(100lx), 참여자와 동공 측정 장치 사이의

일정한 거리, 방음실(<10dB) 환경을 조성하였다. 실험 참가자는 실험이 진행되는 동안 회색 화면(3fL)에 띄워진 검은 점(2x2cm², 0.15fL)을 응시하여 시선을 고정하였다. (그림 1)

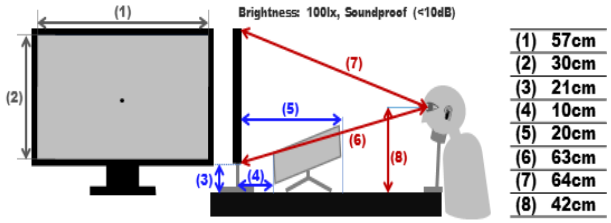


그림 1. 동공 반응성 측정 환경

taVNS의 생체 임피던스가 실험 참가자마다 다르기 때문에, 주관적 감각 점수에 따라 자극 진폭을 개별적으로 조절하였다. 리커트 척도에 따라 자극의 주관적 강도를 측정함으로써, 얼얼하되 아프지는 않은 정도(강도 6)를 자극 세기로 선정했다. 이를 위하여 5초 ON 자극을 1분 간 가하고, 각 시행이 끝날 때마다 참가자들은 0-9의 척도로 주관적 강도를 평가하였다. (표 1) 측정은 10V에서 시작해 5V씩 증가하며 진행하였고, 따끔거림(tingling)을 초과하는 아픔을 느끼기 전에 중단되었다. 모든 참가자에게 전체 실험 블록 동안 '강도 6'의 자극이 인가되었고, 의식적인 생각이나 잦은 깜빡임 없이 화면의 검은 점을 응시하도록 지시되었다.

강도	감각 정도	강도	감각 정도
0	자극 없음	5	따끔함
1	희미한 자극	6	강한 따끔함
2	약한 자극	7	집중하기 힘듦
3	희미한 따끔함	8	괴로움
4	약한 따끔함	9	고통

표 1. 주관적 강도 기준표

2.3 경피적 외이 미주신경자극 (taVNS)

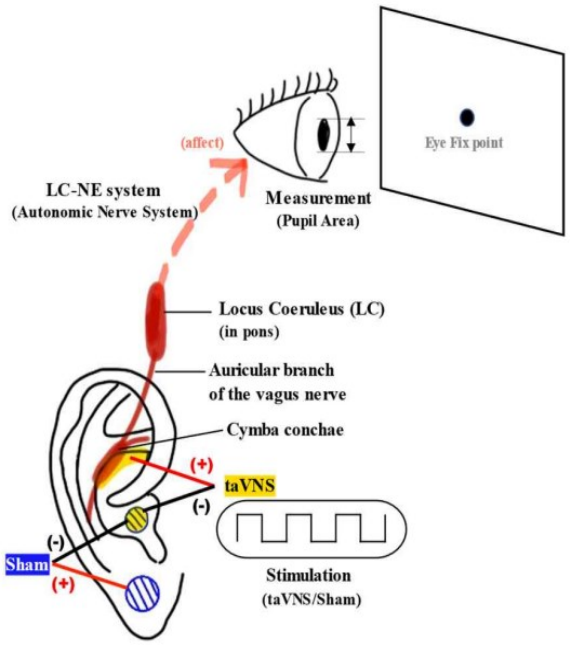


그림 2. taVNS-pupillometry 시스템 개략도

taVNS의 경우 왼쪽 cymba conchae에, sham 자극의 경우 왼쪽 귓불에 애노드(양극) 전극을 위치시켰고, 전극 위치를 제외한 이외의 조건은 두 조건에서 모두 동일하였다. (그림 2) sham 자극은 아픔이나 체성 감각 반응으로 유발되는 동공 크기의 변화와 구분하기 위한 대조군으로 설계[5]되었고, 모든 자극은 무선 taVNS 기기(Allears™, TODAC Co.)를 통해 인가되었다.

동공 바이오마커를 이용하여 자극 주파수, 펄스 폭, 듀티 사이클의 세 가지 자극 조건의 영향을 조사하였고, 이를 위해 일곱 개의 서로 다른 실험이 설계되었다. (표 2) ((1) 주파수: B(13Hz), A(25Hz), C(50Hz). (2) 펄스 폭: D(100μs), A(300μs), E(500μs). (3) 듀티 사이클: F(6.67%; 2초 ON), A(13.3%, 4초 ON), G(26.6%, 8초 ON).) 실험 A는 다른 여섯 개 실험의 기준 자극 조건이다. 각 실험은 참가자에 따라 설정된 자극 세기를 진폭으로 하여 30초를 주기로 5분 동안 진행되었다. (그림 3) 실험 순서는 교차균형화(counter-balanced)로 배치되었고, 매 실험마다 taVNS와 sham 조건에서의 동공 크기 데이터가 모두 기록되었다.

실험	주파수 [Hz]	펄스 폭 [μs]	자극 시간 [%]
A	25	300	13.3
B	13	300	13.3
C	50	300	13.3
D	25	100	13.3
E	25	500	13.3
F	25	300	6.67
G	25	300	26.6

표 2. 실험 별 자극 조건

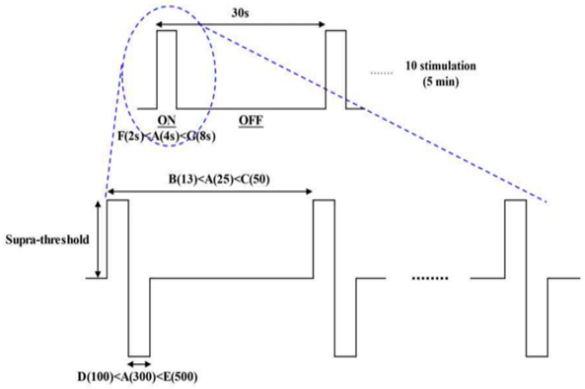


그림 3. taVNS와 sham 자극에 인가되는 파형

2.4 데이터 가공 및 분석

동공 데이터 분석 프로그램은 MATLAB(Matlab 2020b, Mathworks)을 기반으로 개발되었다. 기록된 동공 데이터는 읽을 수 있는 데이터 형식으로 변환 후, 실험의 특성과 분석 방향을 반영한 변수를 입력하고, 30초(파형 한 주기)마다 세그먼트(자극 시작 10초 전부터 20초 뒤까지)로 분할하였다. 눈 깜박임 기간은 지나치게 작은 동공 크기 값(blink artifact detection)이나 급격한 기울기 변화(spike detection)를 보일 때로 감지되며, 눈 깜박임과 그에 의한 노이즈로 판단된 시간 폭의 시작 전 150ms부터 끝 이후 150ms 구간을 선형 보간(linear interpolation)하였다. 이후 측정 시의 잡음과 동공 자체의 떨림, 그리고 보간 시의 오차를 제거하기 위해 zero-phase shift 10Hz 4차 버터워스

필터(Butterwoth filter)로 저역 통과(Low Pass) 필터링 뒤 국소 회귀 분석(LOESS; locally estimated scatterplot smoothing)으로 평활화하여 가공되었다.

참가자 별 개인의 선천적 동공 크기 다양성과 실험에 따른 기준선 차이를 제거하기 위해, 절대적인 동공 크기는 자극 직전 10s 동안의 평균 크기를 기준선으로 잡고 그에 대한 변화 값의 백분율로 변환되었다. 각 세그먼트에 대해 평균을 냈으며, 반복 측정한 분산 분석(ANOVAs; Analysis of variance)과 Bonferroni의 사후 테스트를 사용해 분석하였다. 0.05 미만의 p 값은 통계적 유의성을 나타내는 것으로 간주하였다.

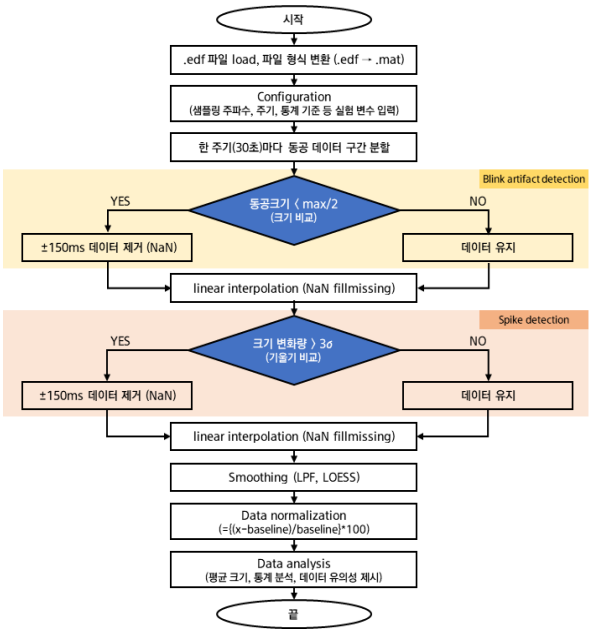


그림 4. 소스 코드의 간략한 flow chart

3. 연구 결과

taVNS의 자극 파형 조건 별 영향을 조사하기 위해 설계된 일곱 개의 실험에서 cymba conchae(taVNS)와 귓불(sham)에 각각 전기 자극을 가하였고, 측정된 동공 데이터 값은 개발한 프로그램을 이용하여 처리 및 분석되었다. 즉, taVNS 조건과 sham 자극 조건에서의 동공 크기의 최대 변화 값 차이를 비교해, 각 자극 파형의 유효성을 분석하였다. (표 3, 그림 5)

동공 확장 평균은 taVNS에서 16.27 ± 3.83%, sham에서 11.75 ± 1.77%이었다. 먼저 주파수 조건에서, 저주파에서의 동공은 taVNS와 sham 조건 간 유의미한 차이를 보이지 않았으나, 고주파에서의 동공은 확장에서 유의미한 차이를 보였다(p <0.001). 더불어 주파수가 B(13Hz)에서 A(25Hz)로, A(25Hz)에서 C(50Hz)로 증가할 때 동공 확장 효과가 크게 증가하였다. 반면에, 펄스 폭 조건의 경우, 짧은 펄스 폭과 긴 펄스 폭 모두 taVNS와 sham 사이 유의미한 차이를 보이지 않았다. 또한, 펄스 폭이 D(100 μs)에서 A(300 μs)로 증가했을 때만 동공 크기 확장 효과가 0.15 ± 2.74%에서 2.26 ± 1.58%로 의미 있는 증가(p <0.05)를 보였다. 마지막으로, 듀티 사이클 조건에서는 낮은 듀티 사이클과 높은 듀티 사이클 모두에서 taVNS와 sham 간의 유의미한 차이(p <0.05)를 보였지만, 동공 확장 효과는 A(13.3%; 30초 중 4초 ON)에서 G(26.6%; 30초 중 8초 ON)로 증가했을 때만 2.26 ± 1.58%에서 4.56 ± 1.21%(p <0.05)의 증가세로 포착되었다. (그림 5)

실험	기준선 대비 최대 동공 확장 ± SE [%]		
	taVNS	Sham	차이
A(기준) : 25Hz.300us, 13.3% ON	14.53 ± 2.90	12.27 ± 1.63	2.26 ± 1.58*
B(low freq.) : 13Hz	13.92 ± 1.50	13.24 ± 1.66	0.68 ± 0.65
C(high freq.) : 50Hz	24.38 ± 0.06	12.50 ± 1.53	11.88 ± 1.48**
D(short PW) : 100μs	14.98 ± 1.32	14.82 ± 3.29	0.15 ± 2.74
E(long PW) : 500μs	13.38 ± 2.42	11.41 ± 1.26	1.97 ± 2.07
F(low DC) : 6.67% ON	11.42 ± 3.33	7.36 ± 1.46	4.06 ± 1.89*
G(high DC) : 26.6% ON	18.30 ± 4.79	13.74 ± 3.98	4.56 ± 1.21*

freq.=주파수, PW=펄스 폭. DC=듀티 사이클
sham 대비 taVNS 유효성 *: p<0.05, **: p<0.001

표 3. 자극 파라미터 별 동공 확장 결과

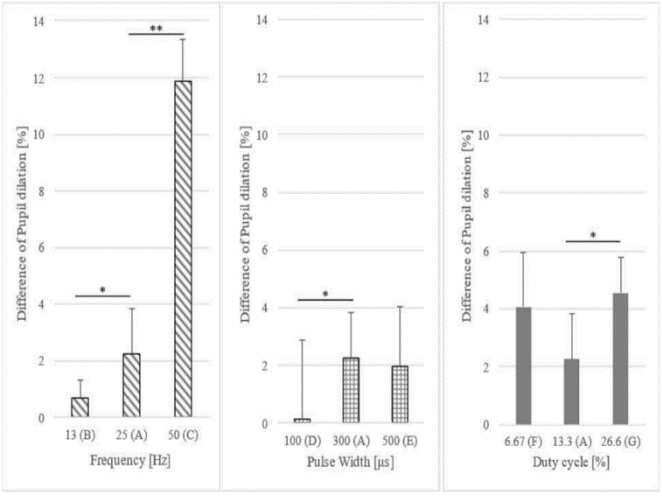


그림 5. taVNS 조건 내 파라미터 간 유효성 비교
(왼) 주파수, (중간) 펄스 폭, (오) 듀티 사이클

4. 결론 및 향후 연구 방향

모든 조건에서 경피적 외이 미주신경자극이 귓불 자극 대비 유효한 결과를 야기하지는 않았지만, 항상 더 큰 동공 확장을 유도했다. 이는 외이의 곁가지 미주신경을 경피적으로 자극했을 때도 brainstem nucleus tracus solitaries로 신호가 전달되어, 동공 확장과 밀접한 관계가 있는 locus coeruleus-noradrenaline(LC-NE) 시스템을 활성화시키기 때문이다.

본 연구에서 실험한 세 개의 자극 요소 중 주파수에 의한 영향이 가장 강력했다. 또한, 한 단위 트레인 내에서 높은 주파수와 긴 자극 시간은 더 큰 동공 확장을 유도하였으나, 펄스 폭의 장단 모두에서 유의미한 결과가 도출되지 않았다. 그러나, 펄스 폭 실험에서 표준편차가 상대적으로 높았고, 이는 다양한 변수가 역할을 했을 가능성이 크다는 것을 나타낸다. 따라서, 펄스 폭이 동공 확장에 미치는 영향에

대한 연구가 추가적으로 필요하다.

5. Acknowledgement

이 연구는 2022년도 정부(교육부, 과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1I1A4063209 and NRF-2022R1A2C2005062)

6. 참고 문헌

[1] Hein, E., Nowak, M., Kiess, O., Biermann, T., Bayerlein, K., Kornhuber, J., et al. “Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study.”, J. Neural Transm. 120, 821−827., Nov 2012, doi: 10.1007/s00702- 012-0908-6,

[2] O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD., “Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Treatment of Depression: To the Brainstem and Beyond.”, Psychiatry (Edgmont), ;3(5):54-63. May 2006.

[3] Badran BW, Brown JC, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, DeVries WH, Austelle CW, McTeague LM, Yu A, Bikson M, Jenkins DD, George MS, “Tragus or cymba conchae? Investigating the anatomical foundation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS).”, Brain Stimul., 11:947−948., Jun 2018.

[4] Zhao B, Li L, Jiao Y, Luo M, Xu K, Hong Y, Cao JD, Zhang Y, Fang JL, Rong PJ., “Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating post-stroke insomnia monitored by resting-state fMRI: The first case report.”, Brain Stimul., 12(3):824-826., May 2019 doi: 10.1016/j.brs.2019.02.016.

[5] Omer S., Firas F., Yuval N., “Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation induces pupil dilation and attenuates alpha oscillations”, J. Neurosci., 41(2):320-330, Jan 2021

양방향 뇌-기계 인터페이스를 위한 초 저전력 무선 ECoG 시스템

이채은[1*], 임준영[2], 김유리[2], 최치은[2], 송윤규[2]

서울대학교 융합과학기술대학원 융합과학부 나노융합전공[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[2]

An Ultralow Power Wireless ECoG Microsystem for Implantable Bidirectional Brain Machine Interface

Chae-Eun Lee[1*], Joonyoung Lim[2], Yu Ri Kim[2], Chieun Choi[2], and Yoon-Kyu Song[2]

[1]Department of Transdisciplinary Studies, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul 08826, Korea.

[2]Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul 08826, Korea.

*celee1025@snu.ac.kr

Abstract

Brain-Machine interface is well-known method to connect brain with external devices to rehabilitate damaged neural function. For more delicate control of device, sensory feedback directly to sensory neuron by electrical stimulation is thought to improve system functionality. It records in the motor cortex and stimulates the sensory cortex to induce somatic sensation. The electrocorticography (ECoG) uses an invasive method, but because it measures on the surface of the brain, high-quality signals can be obtained without damaging the brain. Hence, we designed a low-power, low-noise system for ECoG. Also, a system in which the stimulator and the recorder are integrated on a single chip is efficient in size and configuration but interferes with each other. There are interference due to bidirectional wireless communication, recording artifacts due to simultaneous stimulation, and interference in power supply caused by being integrated into one system. To solve these problems, we applied post-processing technology to recorded neural signals and build a system that allows simultaneous operation in giving sensory feedback by delivering current stimulation.

1. 연구 배경

인간의 뇌는 행동과 사고를 할 때 신경 네트워크를 바탕으로 전자기적인 파동을 방출한다. 복잡한 사고와는 달리 행동의 경우 motor cortex에서는 출력되는 행동과 발생하는 뇌파를 직관적으로 연결 지어 분석 가능함을 보인 연구들이 있다. 이를 바탕으로 손상된 신경을 전자기적 방식을 이용하여 외부 기기로 대체하려는 여러 시도들 중 하나로 다채널 뇌-기계 인터페이스 기술은 발전되어 왔다. 뇌와 중추 신경계의 연결이 손상된 환자가 생각만으로도 휠체어를 스스로 움직였다는 연구[1] 결과를 시작으로, 뇌를 연구하여 좀 더 정확하게 생각을 분석하고 세밀하게 기계를 조절하려는 연구[2]는 계속되어왔다. 이를 위해서는 높은 시공간 해상도를 보유한 시스템을 이용하여 뇌파를 기록 및 분석하여야 하고 정밀한 제어를 위하여 피드백의 형태로 외부 기기의 정보가 인식 가능한 형태로 다시 제공되어야 한다. 그리고 미세한 크기의 신경 신호를 획득하고, 세포 손상을 줄이기 위해 신경 신호 증폭기에서 저 잡음 저전력 특성이 보유해야 한다. 또한, 즉각적인 피드백을 위해 저 잡음 자극기가 하나의 시스템 안에 통합되어 있어야 한다.

대다수의 뇌-기계 인터페이스 기술은 비침습적 방법을 기반으로 한다. 그러나, 정규화 된 복잡한 뇌파 전위는 신호의 해상도를 낮추며, 노이즈에 매우 취약하고, 뇌파의 회절, 확산, 감쇠로 인해 국부적인 뇌 활동을 분석할 때 정확도가 떨어지게 된다. 또한, 피드백 구조를 통해서 전류 자극을 이용하여 촉각 신경에 의도한 데이터를 전달하는 방식은 침습적인 방식이 가장 정확도가 높다. 그 중에서도 ECoG는 침습적인 방식을 이용하지만 뇌의 표면에서 전극을 통해 신호를 측정하기 때문에 뇌의 손상 없이, EEG 보다 양질의 신호를 얻을 수 있어서 유용하다.

또한, 전류 자극을 통하여 감각 신경에 의도한 데이터를 전달하는 기술은 인공 와우, 인공 망막 등에서 다수 연구된 바 있다. 신경 자극은 전기 자극 장치의 정 전압(CV) 또는 정 전류(CC) 파형 중에 하나로 결정된다. CV는 구조가 단순하여 과거 의료기기에 사용되었으나 임상시험 결과 CV 자극보다 CC 자극을 선호하고 통증 완화에 더 큰 만족도를 경험하였다[3]. 동일한 결과에 비해 CC 자극은 자극 동안 전달되는 전하량의 더 나은 제어 가능성, 보정의 정확도 및 자극 효율의 장점이 있어 주로 사용된다. 또한 CC 자극기는 전극-조직 계면의 임피던스 변화에 관계없이 고정 전하를 제공하는 것으로 여겨진다.

따라서 본 논문에서는 ECoG를 대상으로 하는 양방향 뇌-기계 인터페이스를 무선으로 설계하여 체내 삽입 가능한 초소형 저전력 시스템으로 디자인하였다.

2.연구 방법

제안된 시스템을 벤치 탑 실험과 동물 실험에서 각각 검증 및 분석하였다. 먼저 벤치 탑 실험의 경우 ECoG 대역의 뇌파를 대상으로 기록기를 설계하였음으로 저 잡음 증폭기의 노이즈 스펙트럼을 분석하였다. 시스템의 특성을 분석하기 위해서 가장 먼저 노이즈 차폐되어 있는 공간에서 최대 동작 특성을 확인하였다. 동산신호제거 비율(CMRR)과 전원공급장치 리플 제거비율(PSRR) 등의 특성은 신경 신호 증폭기의 입력단은 서로 단락 시킨 후 각각 입력과 전원에 사인 펄스를 인가하여 입출력 값을 비교하였다. 아날로그 신호를 디지털화 하는 SAR ADC와 다채널 신호를 시리얼 신호로 변환해주는 멀티플렉서는 각각 샘플 신호를 인가하여 동작을 확인하였다. 자극기의 경우 부하 저항을 출력단자에 연결한 후 임피던스 값을 변경하면서 입력된

명령어와 실제 출력된 값과의 오차범위를 확인하였다.

다음으로, PBS 용액에서 진행한 실험은 실제 생체 내에 삽입되었을 때를 모사하여 환경을 구성한다. 이때 실험 결과는 벤치 탑 실험 결과와 비교하여 오차율이 1% 미만으로 나오면 제대로 동작한다고 판단한다. 정상 동작하는 기기에서의 변수들, 예를 들어 자극 변수에 대한 출력 값 및 기록기의 신호 복원에 대한 기준 값 등을 고정 값으로 정하고 나머지 변수를 조절한다. 해당 결과 값을 바탕으로 동물 실험을 진행하게 된다.

동물 실험에서는 BlackRock의 전극과 헤드 마운트를 이용하여 실험을 진행하였다. 모든 실험 절차는 대구경북첨단의료재단 동물실험윤리위원회의 승인을 받았다 (DGMIF17021003-01).

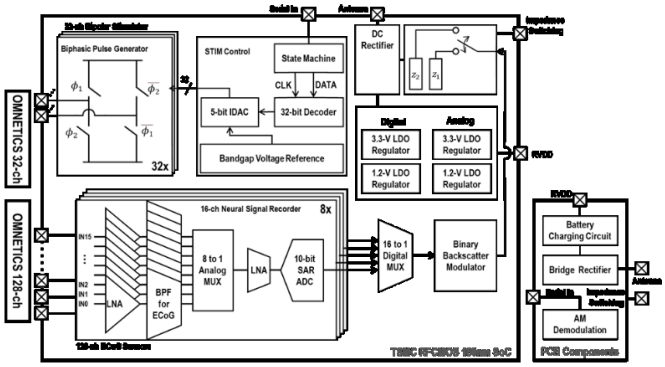


그림 1 제안하는 전체 시스템 모식도

3. 연구 결과

제안된 시스템의 구성은 그림 1과 같이, 기록기와 자극기 그리고 양방향 무선 데이터 통신단, 그리고 전원으로 되어있다. 하나의 반도체 집적회로에 시스템의 중요 구성 기능이 통합되어 있는 이러한 구성은 체내 삽입해야 하는 시스템의 특성 상, 낭비되는 전력 및 공간을 줄여 시스템 효율을 높일 수 있다. 주요 기능이 집적된 IC의 크기는 4.9mm x 3.9mm이며, 총 820μW의 전력을 소모한다. 기록기는 128 채널, 자극기는 32채널로, PCB 보드를 통해 각각 옴네틱스 전극과 연결되어 있다. 13.56MHz로 매칭된 코일 안테나를 이용하여 전력과 데이터를 공급받고, 시리얼 비트에 맞춰서 임피던스 매칭을 흔드는 후방산란 통신을 이용하여 기록기에서 디지털화 된 데이터를 전송한다. 안테나를 공유하면서 생기는 전파 간섭은 변조 주파수 대역을 구분하면서 감쇄했다. 이때, 체내에 삽입될 것을 고려하여 폴리이미드로 유연 기판 안테나를 제작하였다. 또한 공통된 전원을 가지고 두개의 독립적인 기능이 동작하기 때문에, 아날로그/디지털, 기록기/자극기의 총 4개의 LDO 정전압원을 사용하여 전력원을 통한 잡음 발생을 최소화하였다.

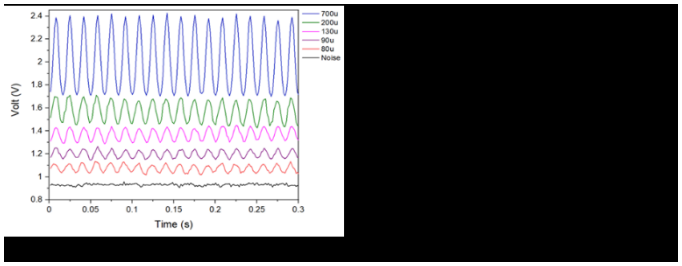


그림 2. a에서와 같이 PBS 용액으로 신호 품질을 평가해보면 ECoG 대역폭(3~300Hz)에서 측정된 noise floor는 약 5μV_{RMS}였다. 베이스라인 신호는 아직 저주파 잡음 증폭기에 런 신호가 인가되지 않아 잡음으로 간주될 때 획득하였다. 무선으로 전송된 데이터를 복원한 결과 약 30-60μVpp의 사인파가 성공적으로 복원되었다. 시스템의 공급 전압은 1.2V이고 하나의 LNA에서 2.4μW가 소모되며 저잡음 증폭기의 측정된 이득은 38.5dB. ADC의 분해능은 채널 입력 참조 잡음을 생물학적 잡음 한계 미만으로 유지하기 위해 10비트로 설정했다. SAR ADC의 경우 측정된 SFDR(Spurious-Free Dynamic Range)은 66dBc이고 유효 비트 수(ENOB)는 9.2비트이다. 또한 시스템이 안정 모드일 때 4mW 미만을 소모하여 전력 소비 측면에서 상당한 이점을 제공한다.

그림 2. b에서 보이는 바와 같이 자극기는 전류 자극기로 양극/음극 두개의 전극을 사용한다. 최대 320μA의 전류를 공급할 수 있는 전류원은 양극 파형 발생기를 통해서 전하량이 균형 잡힌 자극을 출력으로 내보낸다. 32비트의 명령어를 통해서 자극 변수인 펄스폭, 크기, 파형 극성, 주기 및 자극 펄스 빈도수 정도를 조절하였다. 양 극간의 전하량 오차는 양/음극의 총 전하량을 비교하였고, 평균적으로 0.8%의 오차율을 보였다.

그림 3에서는 ECoG 신호를 기록하는 128개의 채널 중에 자극으로 인한 신호 왜곡이 기록된 한 개의 채널을 보여주고 있다. 이때 가한 자극은 120μA 크기에 100Hz 주기의 펄스 간격을 갖는 전류 자극이다. 왜곡된 신호는 노치필터와 이동

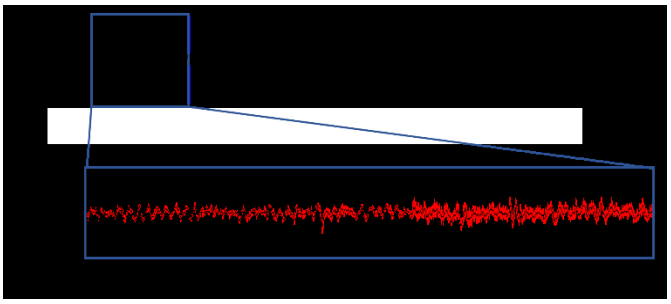


그림 3 자극과 기록을 동시에 했을 때, 붉은 색의 왜곡된 신호와 이동평균 필터와 노치 필터로 제거하여 얻어낸 검은색의 ECoG baseband 신호.

평균 필터를 이용하여 신경 신호로 복원할 수 있었다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과기정통부)의 재원으로 한국연구재단 바이오.의료기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(2022M3E5E9016884).

5.참고 문헌

[1] S. R. Soekadar, N. Birbaumer, M. W. Slutzky, and L. G. Cohen, "Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke," *Neurobiol. Dis.*, vol. 83, pp. 172–179, 2015, doi: 10.1016/j.nbd.2014.11.025.

[2] N. Jeremy Hill *et al.*, "Recording human electrocorticographic (ECoG) signals for neuroscientific research and real-time functional cortical mapping," *J. Vis. Exp.*, no. 64, pp. 1–5, 2012, doi: 10.3791/3993.

[3] D. S. Kern, A. Fasano, J. A. Thompson, A. Abosch, S. Ojemann, and R. P. Munhoz, "Constant Current versus Constant Voltage: Clinical Evidence Supporting a Fundamental Difference in the Modalities," *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 99, no. 2, pp. 171–175, 2021, doi: 10.1159/000510803.

양성돌발성두위현훈 진단을 위한 합성곱 신경망 기반의 시선 추적 알고리즘

이예린[1], 추유성[1], 서경덕[1], 서영준[2,3*], 양세정[1*]

연세대학교 의공학과[1] 연세대학교 원주의과대학 이비인후과학교실[2] 연세대학교 원주의과대학 청각재활연구소[3]

An eye-tracking algorithm for diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo using convolutional neural networks

Yerin Lee[1], Yuseong Chu[1], Kyungdeok Seo[1], Young Joon Seo[2,3*], Sejung Yang[1*]

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea[1]

Department of Otorhinolaryngology[2], Research Institute of Hearing Enhancement[3], Yonsei University Wonju College of Medicine, Korea

yerin001@hotmail.com, *okas2000@hanmail.net, *syang@yonsei.ac.kr

Abstract

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is one of the most common vestibular disorders affecting 17 to 47% of vertigo patients. BPPV can be diagnosed with the diagnostic method that the examiner changes the posture of the examinee and causes nystagmus, an involuntary periodic eye movement. In recent years, video-oculography has become a common screening method for nystagmus due to its non-invasive feature and does not cause pain to the examinee. However, the classification of the nystagmus pattern requires professional knowledge and training, but the number of specialists is insufficient to accommodate all vertigo patients. In this paper, an eye-tracking algorithm optimized for video-nystagmography images using convolutional neural networks was proposed for an automated diagnosis of BPPV. To track the exact pupil trajectory from the video-nystagmography data, pupil segmentation was performed using convolutional neural networks, and the compensation algorithm was designed to correct the position. The proposed eye-tracking algorithm using the U-Net model outperformed existing eye-tracking algorithms with a 5-pixel error detection rate of 84.53%.

1. Introduction

Dizziness and vertigo are the most common symptoms of patients visiting hospitals and 17 to 47% of vertigo patients are diagnosed as benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) [1]. BPPV has been diagnosed in such a way that the examiner changes the posture of the examinee and induces nystagmus. Nystagmus is an involuntary periodic eye movement, characterized by a slow phase that moves slowly in one direction and a fast phase that quickly returns to its original position [2]. BPPV nystagmus is caused by improper stimulation of semicircular canal receptor hair cells by misplaced otoliths according to changes in a head position. Nystagmus occurs in various directions depending on the location of the misplaced otoliths. In recent years, video-nystagmography is widely used because it is non-invasive and does not cause pain to the examinee because it observes the eyes with an infrared camera [3]. However, the classification of the nystagmus pattern requires professional knowledge and training, but the number of specialists is insufficient to accommodate all vertigo patients. Therefore, there is a need for automated diagnosis of BPPV.

Most recent works on the nystagmus diagnosis algorithm used Hough transform or machine-learning-based algorithms to find the trajectory of eyes and only used deep learning for diagnosis [4-6]. Since the amplitude, speed, and direction of nystagmus are critical in BPPV diagnosis, these methods have limitations because it is necessary to accurately track the waveform of nystagmus. Eye tracking and gaze estimation have been studied over the last years with growing attention to commercial eye trackers. With the development of convolutional neural networks (CNN), deep learning application in the computer vision field has been actively carried out recently. Due to the dataset overfitting characteristics of CNN, the images of eye trackers and video-nystagmography have very different environments and conditions, making it difficult to be compatible with each other. Therefore, it is necessary to train a CNN-based tracking algorithm with video-nystagmography data. In this paper, an eye-tracking algorithm optimized for video-nystagmography images using convolutional neural networks was proposed.

2. Materials and methods

2.1. Dataset

The dataset used in this work consists of the video-nystagmography data conducted on 48 posterior semicircular canal BPPV patients and 4 lateral semicircular canal BPPV patients. About 10 seconds of the section to check nystagmus after each test was manually edited and a total of 160 video clips were obtained from the original data. All data were obtained from Yonsei University's Wonju Severance Hospital and proceeded after obtaining approval from the Institutional Ethics Committee at Yonsei University Wonju College of Medicine in Wonju, Korea (No. CR319082) and written consent from all subjects.

The ground truths of pupil region for the deep learning model were generated by four researchers using a self-constructed labeling application. The participants were required to specify the boundary of the pupil with at least ten points. The data points were then used for the approximation of the ellipse by the RANSAC algorithm [7]. A total of 8,284 frames were obtained and the data were divided into a ratio of 7:1:2 to use as training, validation, and test sets for cross-validation (Fig. 1).

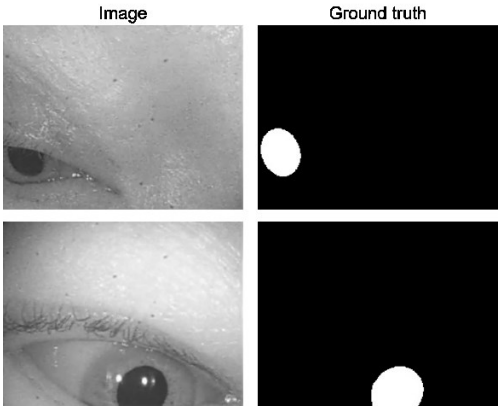


Fig. 1. Examples of the acquired dataset.

2.2. Eye-tracking algorithm

The deep learning model used for pupil segmentation tasks is U-Net [8], which is a widely used CNN architecture, especially in medical image segmentation problems, as it shows excellent performance in predicting delicate and diverse forms. All input was resized to 256-by-256 pixels and normalized to a mean of 0.5 and standard deviation of 0.5. In the training phase, random rotation with a range of -10° to 10°, random scaling with a ratio of 0.8 to 1.2, and random shift with a ratio of 0 to 0.5 was applied to the input image. The loss function was used by adding binary cross entropy and dice loss. Adam optimizer was used with a learning rate of 0.001 over 500 epochs using the early stopping method with patience of 100, and the best model was selected based on the loss of the validation set. A batch size of 16 was selected considering our GPU, NVIDIA GeForce RTX 3090. Pytorch framework was used for the implementation of CNN models on Python 3.6.8.

If the pupil is not fully estimated from the model, the location of the center can be distorted. The ellipse was estimated from the output of the model with an elliptical approximation algorithm to find a more accurate center of the pupil. In addition, if the shadow generated on the side of the video-nystagmography data is similar to the brightness of the pupil, the deep learning model may be confused. This shadow has a distinctly different area and location compared to the pupil, so it was removed through the process of storing and comparing the area and location of the pupil from previous frames. The frame where the deep learning model could not find the pupil and the location removed on the algorithm were estimated by linear interpolation.

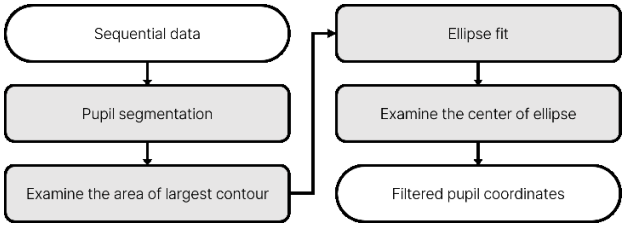


Fig. 2. The flowchart of the proposed eye-tracking algorithm.

3. Results and Discussion

To evaluate the performance of the pupil segmentation methods, test loss, accuracy, precision, and dice coefficient of U-Net were calculated. U-Net showed test loss, accuracy, precision, and dice coefficient of 0.7420, 0.99, 0.93, and 0.91. The performance of the eye-tracking algorithm was evaluated by calculating the detection rate and the result was compared with the existing eye-tracking methods. The detection rates up to an error of 5 pixels of ElSe [9], ExCuSe [10], and the proposed eye-tracking algorithm were 55.73%, 66.78%, and 84.03%, respectively (Fig. 3).

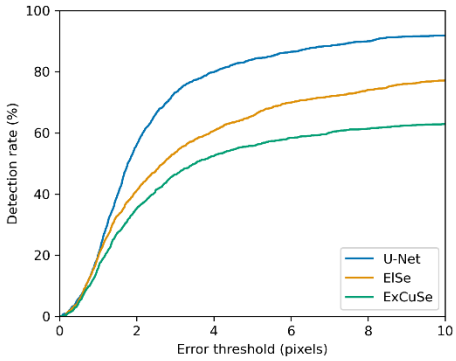


Fig. 3. Comparison of detection rates between the eye-tracking methods.

In this study, we proposed a pupil-tracking algorithm and a moving average-based slippage detection algorithm for the automation of BPPV diagnosis. The proposed pupil-tracking algorithm outperformed the non-learning-based algorithms. Since this study used only one video-nystagmography device data, there is a limitation in terms of generalization, so additional learning using the data of various devices is needed. Through the algorithm developed in this study, we intend to develop a classification algorithm that data the position of the pupil in future video-nystagmography images and classifies the types of BPPV.

4. Acknowledgements

This research was supported by Basic Science Research Program through the Research Foundation of Korea (MSIT) funded by the Ministry of Education (No. 2019R1F1A1058971).

5. References

[1] N. Bhattacharyya *et al.*, "Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo (update) executive summary," *Otolaryngol Head Neck Surg,* vol. 156, no. 3, pp. 403-416, 2017.

[2] R. W. Hertle, "Nystagmus in infancy and childhood: characteristics and evidence for treatment," *Am Orthopt J,* vol. 60, no. 1, pp. 48-58, 2010.

[3] A. Aydemir and A. Uneri, "Detection and analysis of quick phase eye movements in nystagmus (VNG)," in *2006 IEEE 14th Signal Processing and Communications Applications*, 2006.

[4] E.-C. Lim *et al.*, "Developing a diagnostic decision support system for benign paroxysmal positional vertigo using a deep-learning model," *J Clin Med,* vol. 8, no. 5, p. 633, 2019.

[5] A. Ben Slama, H. Sahli, A. Mouelhi, J. Marrakchi, H. Trabelsi, and M. Sayadi, "Machine learning based approach for vestibular disorder diagnostic in videonystagmography," *Biomed Res,* vol. 30, no. 4, 2019.

[6] S. Reinhardt, J. Schmidt, M. Leuschel, C. Schüle, and J. Schipper, "VertiGo–a pilot project in nystagmus detection via webcam," *Current Directions in Biomedical Engineering,* vol. 6, no. 1, 2020.

[7] M. A. Fischler and R. C. Bolles, "Random sample consensus: a paradigm for model fitting with applications to image analysis and automated cartography," *Communications of the ACM,* vol. 24, no. 6, pp. 381-395, 1981.

[8] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, "U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation," in *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*, 2015: Springer, pp. 234-241.

[9] W. Fuhl, T. C. Santini, T. Kübler, and E. Kasneci, "Else: Ellipse selection for robust pupil detection in real-world environments," in *Proceedings of the Ninth Biennial ACM Symposium on Eye Tracking Research & Applications*, 2016, pp. 123-130.

[10] W. Fuhl, T. Kübler, K. Sippel, W. Rosenstiel, and E. Kasneci, "Excuse: Robust pupil detection in real-world scenarios," in *International conference on computer analysis of images and patterns*, 2015: Springer, pp. 39-51.

바이오마커 탐색 알고리즘의 안정성 향상 연구: 대장 미생물-IBD 질병 데이터 활용

이영로[1], Macro Cappellato[2], Barbara Di Camllio[2]

서울대학교 전기정보공학부[1] , University of Padua[2]

Stable Biomarker selection algorithm via machine learning

Youngro Lee[1], Macro Cappellato[2], Barbara Di Camllio[2]

*youngro12@snu.ac.kr

Abstract

With the rise of machine learning, there has been consistent challenge to find biomarkers from machine learning based prediction model. However, biomarker should be found in stable manner, where machine learning should consider biomarker as important features in most of experiments, stably. With unstable markers, machine learning model would consider it as unimportant features depending on its parameters and dataset, which cannot be trusted. In this paper, we utilize Recursive Feature Elimination algorithm for microbiome data to predict IBD properly. While applying Recursive Feature Elimination, we search for optimal method for this structure, which machine learning model to use and preprocessing method to maximize the stability of Recursive Feature Elimination.

1. 연구 배경

The exploration of biomarkers is extremely crucial for diagnosis in diseases. As the machine learning develops and the data analysis gets spotlighted, machine learning based prediction model is built to extract feature importance, which leads to biomarkers. Biomarkers can be extracted only from a single prediction model, but the area where requires biomarkers usually has a lot of features to consider. Hence, the algorithms for cutting features, which is represented as Recursive Feature Elimination is utilized very often.

However, Recursive Feature Elimination requires a lot of time costs since it inspect each feature one by one. Because of this cost, Recursive Feature Elimination is often done with light version of machine learning model.

IBD is the abbreviation of Inflammatory Bowel Disease, which causes chronic intestinal inflammation. The reason is yet figured out, and often occurred since young generation. It can be divided into Ulcerative colitis and Crohn's disease, and known that genetic cause also involves the disease. Because of this, PCR based disease diagnosis is attempted often these days, and the need of specific and accurate biomarkers rise.

2.연구 방법

This study starts with using microbiome data collected from gut. Data is arranged as multivariate form data, which is acquired from three independent source, summed to 1569 numbers.

Recursive Feature Elimination starts with building prediction model for IBD. By calculating feature importance from the model, the least important feature is eliminated from the dataset. With the decreased version of dataset, prediction model is built again and least important feature is selected again. As list of features is decreased, we can observe the pattern of performance. When the average performance obtained from entire bootstraps is maximum, the feature set at that feature number is considered as optimal number of features. After entire RFE process, average rank for each feature is obtained, and from the top feature, the optimal number of features are cut. Linear SVM model which is one of the frequent way of RFE is used, and same process is done for 100 times by bootstrapping.

By Sanavia T. et.al, the similarity matrix between feature can be used for mapping, transforming data during preprocessing stage, which enhances stability of biomarker selection.

With the optimal set, 8 different types of prediction model algorithm is applied (Logistic Regression, Linear SVM, Random Forest, XGBoost, Perceptron, MLP-1,2,3 hidden layers). The result shows that Random Forest has the best performance. As the random forest shows the best MCC, RFE is also done again using Random Forest rather than Linear SVM.

Entire process is done after splitting the dataset into two. Since checking the superiority of stability is our purpose, the consistency is what to check by splitting the dataset.

3. 연구 결과

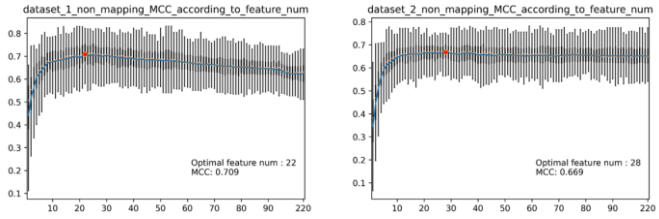


Figure 1. MCC value regarding feature number (Left: Dataset #1, Right: Dataset #2)

Experiment shows the result is better when the feature is selected rather than all features are utilized. Both experiments shows roughly 2,30 features are efficient. And if mapping transformation is used, the similarity between bootstraps is increased.

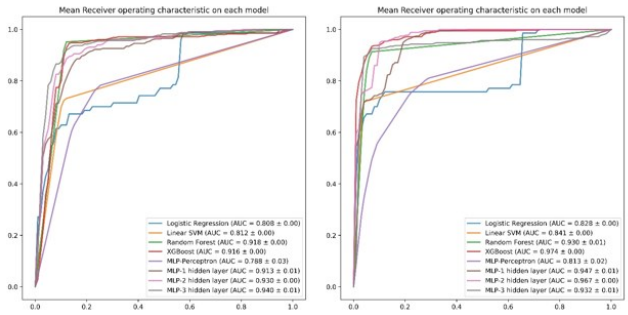


Figure 2. ROC Curve in each prediction algorithms

When prediction model is built by selected features, Figure 2. ROC curve can be plotted. We can see that random forest and XGBoost, which is decisive network shows the excellence compared to the others..

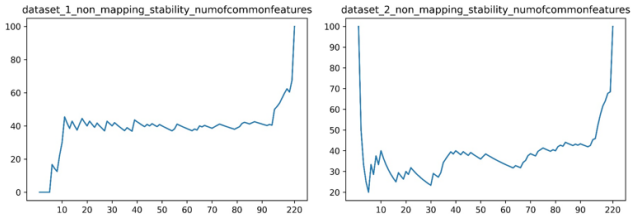


Figure 3. Random Forest based Recursive Feature Elimination

Among high performing algorithms, random forest has much fewer parameters to tune compared to XGBoost. So that, RFE using random forest is checked and the stability increasese significantly.

There are two thing this paper contributes. Even now, Linear SVM based RFE is frequently used in various papers, but mapping transformation to improve it is not used often. In this paper shows not just mapping transformation is efficient, but how to use it by comparing similiarity matrix.

There are many research use random forest to predict microbiome data, but it has not yet been used for RFE. We show that Random Forest is not just good for prediction but also for feature selection.

Feature importance method for Random Forest is Gini-impurity, but SHAP analysis which is rising this day can be also implemented. For the biomarkers in this paper, SHAP analysis can be applied to achieve not just rank but mechanism between biomarkers.

In case of genetic, microbiome data, feature value is usually not a normal distribution but focused on zero. With this distribution, min max scaler might not be appropriate. Reference shows that presence and absence can deliver better information rather than just continuous value. Refer to this paper, we can think about better discretization or normalization than min max scaler which is used here. [2]

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (보건복지부, 한국보건산업진흥원)의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: HI21C1092)

5.참고 문헌

[1] Sanavia T, Aiolli F, Da San Martino G, Bisognin A, Di Camillo B. Improving biomarker list stability by integration of biological knowledge in the learning process. BMC Bioinformatics. 2012 Mar 28;13 Suppl 4(Suppl 4):S22. doi: 10.1186/1471-2105-13-S4-S22. PMID: 22536969; PMCID: PMC3314566.

[2] Giliberti R, Cavaliere S, Mauriello IE, Ercolini D, Pasolli E (2022) Host phenotype classification from human microbiome data is mainly driven by the presence of microbial taxa. PLOS Computational Biology 18(4): e1010066. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010066

딥러닝 확산 모델을 이용한 망막 안저 사진 생성 및 변경

김세훈[1,2*], 김재원[2], 장주영[2], 박상민[2]

서울대학교 통계학과[1]

서울대학교 대학원 의과학과[2]

Retinal Fundus Image Generation and Modification using Deep Learning Diffusion Model

Sehun Kim[1,2*], Jaewon Kim[2], Jooyoung Chang[2], Sang Min Park[2]

Department of Statistics, Seoul National University, Korea[1]

Department of Biomedical Science, Seoul National University Graduate School, Korea[2]

[*]gaudihoon@snu.ac.kr

Abstract

Retinal fundus image is frequently used to determine patients' diseases such as glaucoma, age-related macular degeneration, and diabetic retinopathy in ophthalmology. Recent studies use deep learning model to diagnose these diseases from retinal fundus images and achieve great performances. However, to understand the retinal fundus images well, knowing and learning the data distribution of the image set is critical. Here we developed a diffusion model based retinal fundus image generation model which can output high-quality and high-resolution images. Also, we discovered that this model can locally change specific part of the image and create real-like modified images.

1. 연구 배경

망막안저사진 (Retinal Fundus Image)은 안과 분야에서 녹내장 (Glaucoma), 황반변성 (Macular degeneration), 당뇨망막병증 (Diabetic retinopathy) 등을 진단할 때 많이 이용되고 있다. 최근 딥러닝의 발전과 함께, 망막안저사진 (Retinal Fundus Image) 를 input으로 받아 질병의 종류 혹은 질병의 유무를 output으로 예측하는 모델들이 개발되어 그 성능을 높여가고 있다. 이러한 양상은 망막안저사진 (Retinal Fundus Image)에만 나타나는 것이 아니라, X-ray, CT image 등 다양한 의료 이미지 분야에서 나타나고 있다.

그럼에도 불구하고, 망막안저사진 (Retinal Fundus Image)을 비롯한 의료 이미지 자체의 분포를 이해하려는 시도는 많지 않다. 특히, 의료 이미지는 우리가 보는 세상의 많은 이미지들과는 다른 차이점이 있으며, 이러한 분포를 정확히 이해하는 것은 후에 설명가능 인공지능을 만들거나, 환자의 이미지를 변경하는 등에 있어서 필수적이다.

딥러닝을 바탕으로한 이미지 생성 기술을 빠르게 발전되었다. 생성적 적대 신경망(GAN)을 기반으로 하여 여러 변형 모델들이 만들어졌으며, 실제와 유사한 이미지를 생성해내는 능력으로 그 성과를 인정 받았다. 그럼에도 불구하고 생성적 적대 신경망(GAN)은 학습(training)이 까다롭고, 이미지의 특정 부분만을 변경하거나, 분류 모형(classifier)을 XAI (설명가능인공지능)의 관점에서 설명하고자 할 때 이용하기는 어려운 단점이 있다. 분류모형 (classifier)를 생성적 적대 신경망(GAN)과 함께 학습시켜야 하는 단점이 있으며, 모델 구조상 원래 이미지를 유지하기 힘들다는 문제점이 있다.

이러한 문제점을 해결하고자 딥러닝 기반 확산모형 (Diffusion Model)이 등장하였다[1]. Diffusion Model 은 이미지에 순차적으로 정규분포 노이즈(gaussian Noise)를 더해가는 정과정(forward Process)를 통해 이미지에 노이즈를 더하고 2) 정과정(forward process)에서 더해진 노이즈를 제거하는 역과정(reverse process)를 인공신경망(neural network)를 통해 학습하고 3) 학습된 인공신경망(neural network)를 랜덤 정규분포 노이즈(random gaussian noise)에 순차적으로 적용하여 실제와 유사한 이미지를 생성한다. 최근 딥러닝 확산 모델(Diffusion Model)은 이미지 생성 분야에서 생성적 적대 신경망(GAN) 보다 높은 성능을 낼 수 있음이 밝혀졌다. 또한 여러 종류의 이미지 확률 분포에 잘 적용 될 수 있으며, 한번 학습된 딥러닝 확산 모델(Diffusion Model)은 여러 분야에 추가적인 학습(training) 없이 바로 적용 될 수 있다

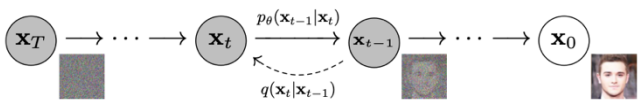


그림1. 딥러닝 확산 모델(Diffusion Model)의 원리[1]

이에 본 연구에서는 딥러닝 확산 모델(Diffusion Model)을 다양한 출처로부터 얻어진 망막안저사진 (Retinal Fundus Image)에 적용하여 해당 데이터셋의 이미지 확률 분포를 배우고, 실제와 유사한, 고해상도의 이미지를 생성해내는 모델을 개발하였다. 또한, 이렇게 생성된 모델을 이용하여 새로운 이미지를 생성해는 것 뿐 아니라, 기존 환자 이미지의 특정 부분만을 주변 부위와 자연스럽게 변경할 수도 있다는 것을 확인하였다.

2.연구 방법

실험에 사용된 이미지들은 모두 공개된 이미지 데이터셋들이며, Kaggle과 Grand-challenge 사이트에서 다운로드 받을 수 있다. [2],[3],[4],[5]



그림 2. 수집한 망막안저사진 (Retinal Fundus Image) 예시

데이터를 수집할 때는 환자(Patient)를 구분하지 않고 총 203694장의 이미지를 수집하였다. 이렇게 수집된 데이터는 그 측정장비에 따라 밝기와 색깔, 이미지 크기에 있어 차이가 존재한다. 이를 적절한 전처리 (preprocessing) 절차를 거쳐 512×512 jpeg파일로 저장하여 학습에 이용하였다.

딥러닝 모델의 구조는 [6]을 이용하였으며, 학습은 A100-80G GPU 8개를 이용하였다. 총 120000 Step동안 학습시켰으며, 학습에는 약 130시간 정도가 소요되었다.

3. 연구 결과

학습된 딥러닝 확산 모델(Diffusion Model)을 2가지 측면에서 검증해보았다. 첫째는 해당 딥러닝 확산 모델(Diffusion Model)이 망막안저사진 (Retinal Fundus Image) 이라는 데이터 분포를 잘 학습했는지 확인하기 위하여 랜덤 정규분포 노이즈(random gaussian noise)이라는 정보가 없는 노이즈로부터 실제와 비슷한 이미지를 얼마나 잘 생성해내는지 확인하였다. 둘째로 기존에 수집된 환자의 이미지의 특정 부분만을 변경하면서, 실제 이미지와 같이 혈관 구조 등이 자연스럽게 이어지는지 확인하였다.

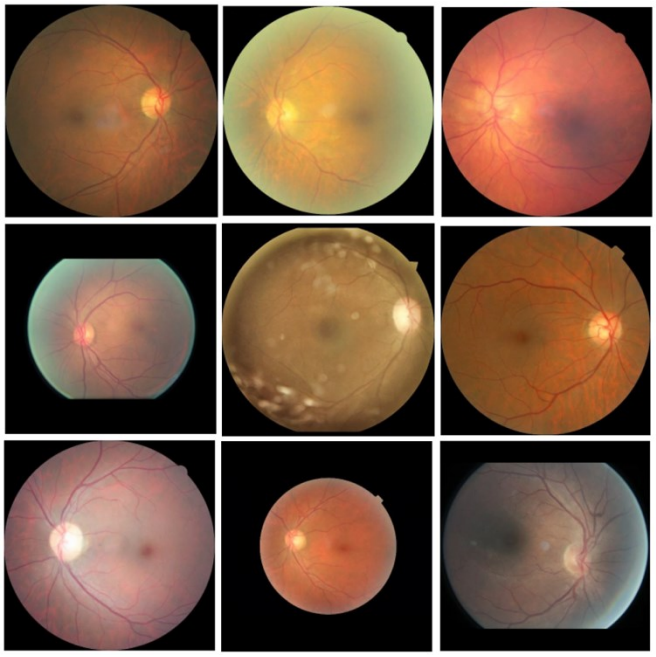


그림 3. 딥러닝 모델이 생성한 망막안저사진 (Retinal Fundus Image)

학습한 본 연구의 딥러닝 모델이 생성한 망막안저사진 (Retinal Fundus Image)의 예시는 그림 3. 에서 보는 바와 같이 실제 이미지와 매우 유사하다. 특히, 여러 크기와 종류, 색깔의 이미지를 모두 생성하는 등 실제 데이터의 확률 분포를 학습한 것으로 보여진다.

또한, 기존의 실제 환자 이미지에서 특정 부분을 가려 (masking) 그 부분만을 딥러닝 모델을 이용하여 다시 만들어내는 실험을 진행하였다. 이 실험에서 그림 4. 에서 볼 수 있듯이, 다양한 변형을 만들어낼 수 있으며, 혈관 구조가 이어지는 등 실제 같은 이미지를 생성해낼 수 있음을 확인하였다.

이에, 본 연구에서 학습한 딥러닝 확산 모델 (Diffusion model)은 망막안저사진 (Retinal Fundus Image) 이라는 확률 분포를 올바르게 학습한 것으로 보여지며, 원하는 위치 만을 변경시킬 수 있는 것을 확인하였다. 이렇게 미리 학습된 모델 (pre-trained model)은 후의 이미지 변경, 적대적 이미지 생성 등 여러 응용 분야에 적용 될 수 있을 것으로 판단된다.

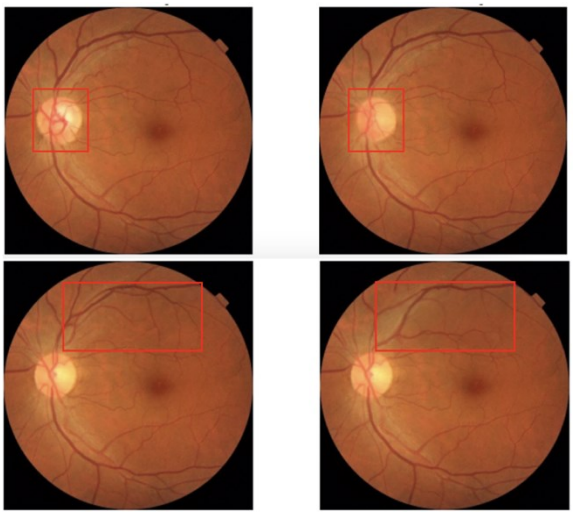


그림 4. 실제 환자의 망막안저사진 (Retinal Fundus Image)의 특정 부분만을 변경한 이미지들

4.참고 문헌

[1] Jonathan Ho et al. “Denoising diffusion probabilistic models.” arxiv Preprint arxiv:2006.11239 (2020)

[2] de Vente, Coen, Vermeer, Koenraad A., Jaccard, Nicolas, van Ginneken, Bram, Lemij, Hans G., & Sánchez, Clara I. (2021). Rotterdam EyePACS AIROGS train set (1.1.0) [Data set]. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging 2022 (ISBI 2022), Kolkata, Calcutta, India. Zenodo. https://doi.org/10.5281/zenodo.5793241

[3] Prasanna Porwal, Samiksha Pachade, Ravi Kamble, Manesh Kokare, Girish Deshmukh, Vivek Sahasrabuddhe, Fabrice Meriaudeau, April 24, 2018, "Indian Diabetic Retinopathy Image Dataset (IDRiD)", IEEE Dataport, doi: https://dx.doi.org/10.21227/H25W98.

[4] Orlando, J. I., Fu, H., Breda, J. B., van Keer, K., Bathula, D. R., Diaz-Pinto, A., et al. (2019). REFUGE Challenge: A unified framework for evaluating automated methods for glaucoma assessment from fundus photographs[J]. Medical image analysis, 2020, 59: 101570.

[5] Fang H, Li F, Fu H, et al. REFUGE2 Challenge: Treasure for Multi-Domain Learning in Glaucoma Assessment[J]. arXiv preprint arXiv:2202.08994, 2022.

[6] Prafula Dhariwal & Alex Nichol. “Diffusion Models Beat GANs on Image Synthesis." arxiv Preprint arxiv:2105.05233 (2021)

[7] Alex Nichol and Prafulla Dhariwal. Improved denoising diffusion probabilistic models. *arXiv:2102.09672*, 2021.

슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론: 반례 생성을 통한 딥러닝 모델의 의학기전 설명

김재원[1*], 장주영[1], 최슬기[1], 박상민[1]
서울대학교 의과학과[1]

Superpixel-wise Guided Adversarial Explanation: A Counterfactual Method to Interpret Clinical Rationale of DNNs

Jaewon Kim[1*], Jooyoung Chang1, Seulggie Choi[1], Sang Min Park[1]
Department of Biomedical Science, Seoul National University Graduate School, Korea
*rlawodnjs017@snu.ac.kr

Abstract

With the rapid development of image-based deep learning models (DLMs), lots of efforts are being made to integrate DLMs for medical imaging. In medical field, explanations for DLMs-decisions are highly required, and GradCAM is the go-to method to explain CNN-based DLMs. However, with the recent trend that attention-based model becomes popular and the limitation that identifying salient regions cannot explain rationale of DLMs, better explanation methods are warranted. Recently, some researches showed that contrastive feature representations by adversarial explanation (AE) are preferred by clinicians. To generate counterfactual examples, AE requires adversarial training which is time-intensive and which often negatively impacts accuracy. Inspired by AE but to get rid of the constraint, we propose a robust contrastive explanation method, the superpixel-wise guided adversarial (SuGAr) explanation, which generates reliable counterfactual images in different high-resolution medical image modalities and does not require adversarial training during model development. Through case studies on the Osteoarthritis Initiative (OAI) and Kaggle Diabetic Retinopathy Detection Competition (KDRDC) datasets, we show that the SuGAr explanation can generate counterfactual examples with diverse pathological features. The SuGAr explanation is a reliable tool for explaining the clinical rationale of DLM decisions using counterfactual examples and may help medical experts understand, trust, and accept DLMs and their decisions.

1. 연구 배경

현재 메디컬 이미징 분야에서, 딥러닝 기술을 적용한 판독 기술은 전문가 수준의 정확도를 선보이고 있다 (예: 당뇨 망막병증[1] 판독), 하지만 딥러닝의 "블랙박스" 특성에 의해 설명성과 신뢰성이 떨어지기에 의학 전문가들에게 받아들여지고 실제로 임상환경에 적용되기에는 아직 거리가 있다.

현재 컴퓨터 공학 분야에서는, convolutional neural network (CNN)-기반의 모델의 결정을 설명하기 위해 classification activation mapping (CAM)[2], occlusion[3]과 backpropagation[4] 등 모델의 결정에 영향을 끼친 부위를 하이라이팅 해주는 설명 방법론이 주로 사용되고 있다. 하지만 의학 분야에서는, 이런 단순한 연관성만 보여주는 설명은 의학적 기전을 설명 못하기 때문에 설명력이 부족할 때가 많다.

복잡하고 비선형적인 딥러닝 모델을 설명하기 위해 적대적 설명 방법론 (adversarial explanation[5]) 이 제시되었다, 이는 반례 생성을 통한 설명 방법론으로서, 기존 이미지에서 특정 특징을 수정하여 모델의 결정을 바꾸고, 해당 특징이 모델 결정의 근거가 됨을 설명하는 방법론이다. 적대적 설명 방법론을 녹내장을 예측하는 딥러닝 모델에 적용시켰을 시 기존의 사용되던 위치 기반의 설명 방법론보다 의사가 더 이해하기 쉽다는 선행연구도 있다[6].

하지만 기존의 적대적 설명 방법론은 adversarial training이요구된다는 한계점이 있고, 이는 정확도와 adversarial robustness 간의 trade-off, computation cost로 이어진다. 본 연구에서는 adversarial training 필요 없이도 고화질 메디컬 이미지에 적용시킬 수 있는 슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론을 제시하였고, 이를 당뇨 망막병증 예측 모델, 무릎 골관절염 예측 모델에 각각 적용시켜 딥러닝 모델의 의학적 기전을 설명하였다.

2.연구 방법

기존의 적대적 설명 방법론 같은 경우, adversarial training을 마친 모델에서 adversarial noise를 도출해 기존 이미지에 반복적으로 입혀 이미지를 변형시키고 딥러닝 모델의 결정을 바꾸었다. 또한 이미지가 너무 많이 변형되는 것을 방지하기 위해 l2-norm 기준으로 변화할 수 있는 한계점을 인위적으로 정해 놓고, 변화가 그 이상 발생할 시 변화 (noise) 를 줄이는 방식으로 반례를 생성하였다. 이는 adversarial training을 요구하고, 얼마나 변형을 허용하는 한계점 (즉 hyperparameter)을 정하는가에 따라서 반례의 퀄리티도 매우 차이가 난다.

Adversarial training을 거치지 않은 딥런닝 모델의 adversarial noise 생성 양상을 보면 이미지 전체에 분포해있는 것을 볼 수 있다. 하지만 반례를 생성 시 국소적인 특징만 바꾸기 때문에 guided-backpropagation[4] 방법론으로 위치적 제한을 주었다. 그리고 기존의 방법론대로 픽셀 단위로 변화하는 것은 사람의 인지와

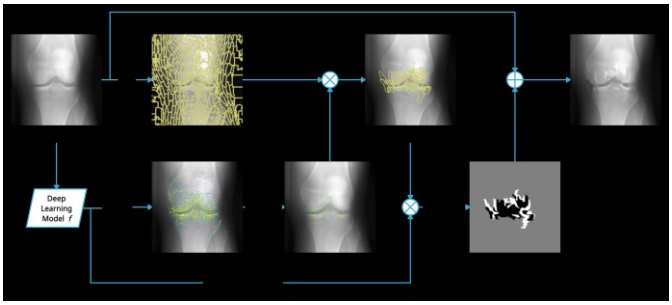


그림 1. 슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론 개요

괴리가 있기에, 선정된 위치에 존재하는 슈퍼픽셀 (simple linear iterative clustering 방법론으로 생성) 단위로 변화하게 모양에도 제한을 주었다.

이렇게 위치적 제한과 모양의 제한을 동시에 줌으로써, adversarial training 필요 없이도 이미지의 중요한 부위에 유효한 모양의 adversarial noise를 반복적으로 입혀 반례를 생성할 수 있다.

본 실험에서는 퍼블릭으로 공개되어 있는 Osteoarthritis Initiative (OAI)와 Kaggle Diabetic Retinopathy Detection Competition (DR) 데이터셋을 사용하였고, ImageNet[8]에서 pre-trained된 EfficientNet-b4[7]을 사용하여 두 데이터셋을 finetuning하여 각각 0.93과 0.94의 AUROC를 얻었다. 본 연구에서 제시한 슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론을 적용하여 두 모델을 설명하였고, 가장 흔하게 사용되는 GradCAM[2]과 정성적 비교를 하였다.

3. 연구 결과

그림 2.a, 2.c 에서와 같이 GradCAM을 적용해서는 딥러닝 모델이 왜 해당 이미지를 grade0 (normal)이라고 판독했는지 설명하기 어렵다 (하이라이팅할 병변이 없기 때문이다). 그리고 adversarial training을 거치지 않은 상태에서 기존의 적대적 설명 방법론을 적용시킬 시, 유효한 병변을 생성 못하고 이미지 전반에 의미를 알 수 없는 adversarial noise를 입히는 것을 관찰할 수 있다. 하지만 본 연구에서 제시한 슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론을 적용 시, grade2로 적대적 예제를 생성시, 무릎 x-ray에서는 osteophyte를 추가하고 (그림 2.a), 안저 이미지에서는 microaneurysms을 추가하는 것을 관찰할 수 있다 (그림 2.c). 따라서 딥러닝 모델의 사용자는 이런 병변이 없기 때문에 딥러닝 모델이 이미지를 정상이라고 판독한 것을 설명 받을 수 있다. 그리고 그림 2.b, 2.d 에서와 같이 grade2 이미지에서는 GradCAM이 병변이 있는 위치를 하이라이팅 해줄 수 있으나 정확한 병변은 의사나 판독자가 주관적으로 판단을 해야 된다. 하지만 슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론을 사용할 시 기존에 있던 osteophyte를 극대화하고 (그림 2.b), microaneurysms을 추가하는 것을 볼 수 있다 (그림 2.d).

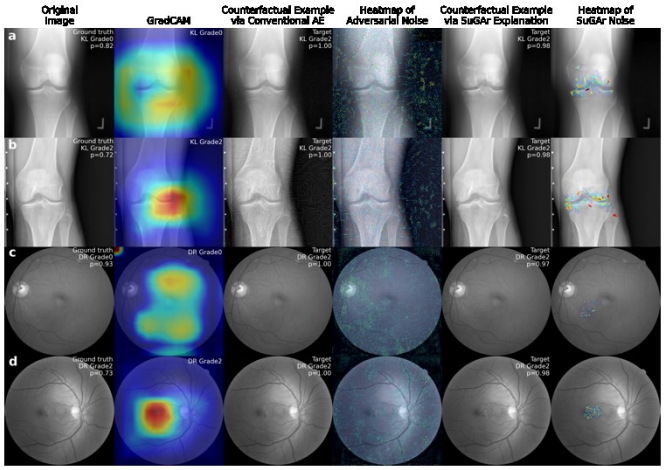


그림 2. 딥러닝 모델을 설명하기 위한 GradCAM, 기존 적대적 설명 방법론, 슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론 간의 비교

그리고 슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론이 질병이 있는 반례를 만드는 데 있어서 다양한 병변을 반영할 수 있는지 실험을 진행하였다. 그림 3. 에서와 같이 grade 0 (노말) 이미지를 슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론 적용시켜 grade2와 grade4로 반례를 생성했을 시, 해당 소견들과 상응되는 병변들이 생성하는 것을 볼 수 있었다. 무릎 골관절염에서는 osteophytes, sclerosis, joint space narrowing, bone ends deformity 병변이 추가되었고, 당뇨 망막병증에서는 microaneurysms, hard exudates, intraretinal hemorrhages, venous beading 병변이 추가되었다.

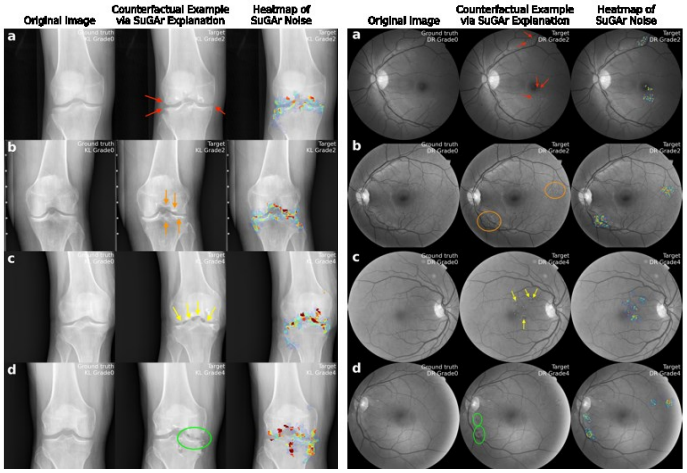


그림 3. 무릎 x-ray 이미지와 안저 이미지에서 grade2와 grade4로 슈퍼픽셀-가이드 적대적 설명 방법론을 적용하여 만든 반례 예시

4. Acknowledgements

이 연구는 InTheSmart, Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea (grant no.: 0620180650) 의 부분적 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] Gulshan, Varun, et al. "Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs." *Jama* 316.22 (2016): 2402-2410.

[2] Selvaraju, Ramprasaath R., et al. "Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization." *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*. 2017.

[3] Ribeiro, Marco Tulio, Sameer Singh, and Carlos Guestrin. "" Why should i trust you?" Explaining the predictions of any classifier." *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery and data mining*. 2016.

[4] Springenberg, Jost Tobias, et al. "Striving for simplicity: The all convolutional net." *arXiv preprint arXiv:1412.6806* (2014).

[5] Woods, Walt, Jack Chen, and Christof Teuscher. "Adversarial explanations for understanding image classification decisions and improved neural network robustness." *Nature Machine Intelligence* 1.11 (2019): 508-516.

[6] Chang, Jooyoung, et al. "Explaining the rationale of deep learning glaucoma decisions with adversarial examples." *Ophthalmology* 128.1 (2021): 78-88.

[7] Tan, Mingxing, and Quoc Le. "Efficientnet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks." *International conference on machine learning*. PMLR, 2019.

[8] Deng, Jia, et al. "Imagenet: A large-scale hierarchical image database." *2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. Ieee, 2009.

항생제 노출과 갑상선암 발생 위험의 연관성

박선재[1†*], 김민서[1,2†], 박상민[1,3]

[1]서울대학교 의과대학 의과학과

[2]전북대학교 의과대학 의학과

[3]서울대학교병원 가정의학과

Association of Antibiotic Exposure with Subsequent Thyroid Cancer Risk

Sun Jae Park[1†*], Minseo Kim[1,2†], Sang Min Park[1,3]

[1]Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

[2]College of Medicine, Jeonbuk National University, Jeonju, Korea

[3]Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

[†]These authors contributed equally to this work [*]sunjaepark@snu.ac.kr

Abstract

Thyroid cancer has become one of the most prevalent endocrine cancers, with incidence increasing substantially in recent years. Therefore, it is crucial to identify and manage risk factors for thyroid cancer, and a broader epidemiologic understanding of the disease is needed. In particular, several studies have shown the association of antibiotic use with the risk of cancer incidence, but the evidence is not yet clear. In this nationwide population-based cohort study, the study population was extracted from the National Health Insurance Service (NHIS) of Korea. We aimed to investigate the relationship between long-term antibiotic exposure and subsequent thyroid cancer using the Cox proportional hazards regression model. Compared with the antibiotic non-user group and short-term antibiotic exposure group, the long-term antibiotic exposure group had a higher risk for thyroid cancer. These associations were maintained after adjusting for potential confounders. In conclusion, long-term antibiotic exposure may lead to subsequent thyroid cancer. Extensive studies are needed to determine and understand the association of antibiotics with thyroid cancer risk.

1. 연구 배경

갑상선암은 최근 발생률이 크게 증가하고 있는 전 세계적으로 가장 만연한 내분비암이다. 이에 따라, 갑상선암은 전 세계 보건 의료 시스템에 대해 하나의 부담으로 나타나고 있다. 특히, 동남아시아 지역이 갑상선암 발생의 절반 이상을 차지하고 있는 것으로 조사되었다. 그중, 우리나라는 아시아뿐만 아니라 세계적으로도 갑상선암 발생률이 높은 국가 중 하나인 것으로 나타났다 [1]. 우리나라를 포함하여 고소득 국가에서 갑상선암 발생률이 증가하고 있으며, 이는 갑상선암에 대한 선진화된 선별 검사 및 보건 의료정책에 의한 과잉 진단이기 때문이라는 분석이 있다. 하지만 갑상선암의 전 세계적인 증가에 대한 원인을 과잉 진단만으로 설명하기에는 그 원인들은 복잡하고 복합적이기 때문에 개인적 요인 및 환경적 요인을 모두 고려한 역학 연구가 필요하다 [2].

여러 연구들을 통해서 항생제 노출이 갑상선암의 위험인자일 수 있다는 결과가 발표되었지만 [3, 4], 그 연관성을 명확하게 확인할 수 있는 연구 및 근거는 아직 부족하다. 또한, 우리나라의 항생제 사용률이 OECD 국가 중에서도 매우 높다는 것을 고려할 때 [5], 우리나라 인구를 대상으로 하는 항생제와 갑상선암의 연관성에 대한 역학 연구는 필수적이라고 할 수 있다.

이에 따라, 국민건강보험공단 데이터베이스를 기반으로 하여 대규모 후향적 코호트 연구를 통해 감염성 질환 등 다양한 교란 변수들을 보정하고 13년의 추적 관찰을 시행함으로써 항생제 누적 처방 일수와 갑상선암 발생 위험 연관성을 분석하고자 하였다.

2.연구 방법

본 연구에서는 대한민국 국민건강보험공단 (National Health Insurance Service, NHIS) 데이터베이스를 활용하여 분석을 수행하였다. 국민건강보험공단은 국민건강보험을 운영 및 관리하며 축적된 데이터를 연구 목적에 한하여 자격을 갖춘 승인된 연구자들에게 제공하고 있다. 해당 데이터베이스를 통해 비식별화된 국민건강보험 자격자의 인구사회학적 정보, 건강검진 내역, 진료 내역 등의 정보를 파악 및 분석할 수 있다.

본 데이터베이스를 바탕으로 20세 이상 성인 중 건강검진을 받은 기록이 있는 수검자를 대상자로 선정하였다. 이들 중 기준일 (index date)인 2007년 1월 1일 이전 사망자, 기준일 이전 암 진단자와 교란 변수들에 대해 결측인 사람들을 제외하여 총 9,804,481명에 대해서 분석하였다.

독립변수는 5년 동안의 항생제 누적 처방 일수와 5년 동안 처방된 항생제 계열 수로 설정하였다. 종속변수는 기준일 이후 2019년 12월 31일까지의 갑상선암 진단으로 설정하였다. 분석은 다변량 Cox 비례 위험 회귀 모형 (Multivariate Cox proportional hazards regression)을 활용하여 보정된 위험비 (adjusted hazard ratios)와 95% 신뢰구간 (95% confidence intervals)을 평가하였다.

교란 변수는 성별, 연령, 가구 소득 등 사회 인구학적 특성, body mass index (BMI), 총콜레스테롤, 수축기 혈압, 공복 혈당 수치 등 검진 내역, 음주, 흡연 및 신체활동 등 생활습관 관련 설문 정보, Charlson comorbidity index (CCI)와 기준일 이전 감염성 질환들의 진단 유무 등으로 설정하였으며, 해당 변수들을 모델에 보정하여 분석을

실시하였다. 감염성 질환들은 항생제 처방을 받은 대상자들에 대한 분석에서만 보정되었다. 각 질환은 ICD-10 (International Classification of Diseases, Tenth Revision) 코드 기반으로 조작적 정의가 되었다.

본 연구는 서울대학교병원의 연구윤리심의위원회 면제 승인을 받아 수행되었다.

3. 연구 결과

5년 동안의 항생제 누적 처방과 그 이후의 갑상선암 발생에 대한 연관성을 분석하였다. 9,804,481명 중 5년 동안의 항생제 미처방군은 639,429명이었으며, 항생제 처방 기록이 있는 군은 9,165,052명이었다.

먼저, 항생제 누적 처방일수에 따른 갑상선암 위험 연관성에 대한 분석을 하였다. 5년 동안 항생제를 처방받지 않은 군에 비해 5년 동안 항생제 누적 처방일수가 1-14일, 15-90일, 91-180일, 181-364일, 365일 이상인 군의 갑상선암 발생에 대한 보정된 위험비와 95% 신뢰구간은 각각 1.25 (1.21-1.30), 1.46 (1.41-1.51), 1.59 (1.54-1.65), 1.66 (1.60-1.72), 1.76 (1.70-1.82)로 나타났다. 모두 통계적으로 유의하게 갑상선암 발생 위험이 높았으며, 누적 처방일수가 길어질수록 갑상선암 위험이 더욱 높은 것으로 나타났다 (그림 1).

항생제를 처방받은 기록이 있는 대상자들로 집단을 한정한 분석도 진행하였으며, 이때에는 감염성 질환들이 함께 보정되었다. 5년 동안 항생제 누적 처방일수가 1-14일인 군에 비해 5년 동안 항생제 누적 처방일수가 15-90일, 91-180일, 181-364일, 365일 이상인 군의 갑상선암 발생의 보정된 위험비와 95% 신뢰구간은 각각 1.12 (1.10-1.14), 1.19 (1.16-1.22), 1.23 (1.20-1.26), 1.28 (1.25-1.31)로 나타났다. 본 분석에서도 항생제 누적 노출 기간이 길어질수록 갑상선암 위험이 높았으며, 모두 통계적으로 유의하였다 (그림 1).

두 번째, 5년 동안의 항생제 처방 계열 개수에 따른 갑상선암 위험 연관성에 대한 분석을 수행하였다. 5년 동안 항생제를 처방받지 않은 군에 비해 5년 동안 항생제 처방 계열 개수가 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 이상인 군의 갑상선암 발생의 보정된 위험비와 95% 신뢰구간은 각각 1.25 (1.20-1.30), 1.41 (1.36-1.46), 1.54 (1.49-1.59), 1.65 (1.60-1.71), 1.75 (1.69-1.82) 이었다. 모두 통계적으로 유의하게 갑상선암 위험이 높았으며, 처방 계열 개수가 많아질수록 갑상선암 위험이 더욱 높았다 (그림 2).

5년 동안 항생제 처방 계열 개수가 1개인 군에 비해 5년 동안 항생제 처방 계열 개수가 2개, 3개, 4개, 5개 이상인 군의 갑상선암 발생 위험의 보정된 위험비와 95% 신뢰구간은 각각 1.08 (1.06-1.11), 1.15 (1.13-1.18), 1.21 (1.19-1.24), 1.26 (1.22-1.29) 이었다. 항생제 처방 계열 개수가 많아질수록 갑상선암 발생 위험이 높았으며, 모두 통계적으로 유의한 것으로 나타났다 (그림 2).

결론적으로, 항생제 누적 처방일수가 길수록, 항생제 처방 계열 개수가 많을수록 갑상선암 위험이 높을 수 있음을 확인하였다.

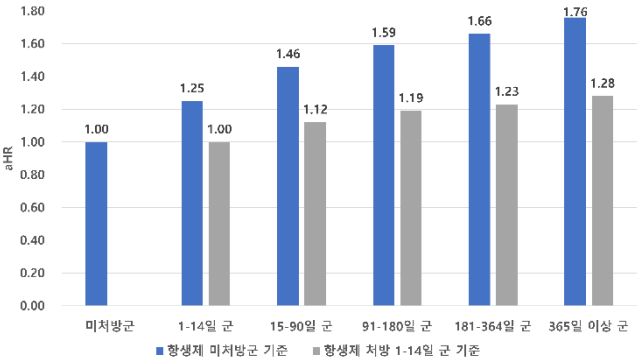


그림 1. 항생제 누적 처방일수에 따른 갑상선암 발생 위험

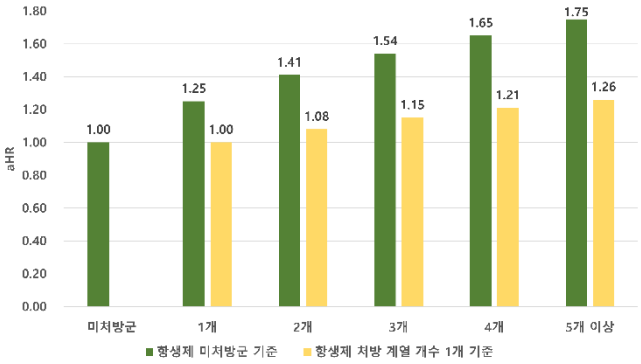


그림 2. 항생제 처방 계열 개수에 따른 갑상선암 발생 위험

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2021R1F1A1063346)

5.참고 문헌

[1] Deng, Y., Li, H., Wang, M., Li, N., Tian, T., Wu, Y., Xu, P., Yang, S., Zhai, Z., Zhou, L. and Hao, Q., 2020. Global burden of thyroid cancer from 1990 to 2017. JAMA network open, 3(6), pp.e208759-e208759.

[2] Kim, J., Gosnell, J.E. and Roman, S.A., 2020. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(1), pp.17-29.

[3] Kilkkinen, A., Rissanen, H., Klaukka, T., Pukkala, E., Heliövaara, M., Huovinen, P., Männistö, S., Aromaa, A. and Knekt, P., 2008. Antibiotic use predicts an increased risk of cancer. International journal of cancer, 123(9), pp.2152-2155.

[4] Petrelli, F., Ghidini, M., Ghidini, A., Perego, G., Cabiddu, M., Khakoo, S., Oggionni, E., Abeni, C., Hahne, J.C., Tomasello, G. and Zaniboni, A., 2019. Use of antibiotics and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Cancers, 11(8), p.1174.

[5] OECD (2020), "Korea's preparedness for public health emergencies", in OECD Reviews of Public Health: Korea: A Healthier Tomorrow, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/7ba9cad3-en.

담낭절제수술로 인한 대사건강의 변화와 심혈관질환의 연관성

박상우[1*], 박상민[1,2],

[1]서울대학교 의과학과

[2]서울대학교병원 가정의학과

Associations of cholecystectomy with metabolic health changes and incident cardiovascular disease: A Retrospective Cohort Study.

Sangwoo Park[1], Sang Min Park[1,2]

[1]Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Graduate School, Seoul, South Korea

[2]Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea

[*]psw1397@naver.com

Abstract

Cholecystectomy is one of the most frequently performed incision surgeries that are not currently related to cancer. It has been found to be related to various diseases because the body's metabolic indicators and health conditions are chronically changed due to cholecystectomy. Among them, there were some studies related to the risk of cholecystectomy and heart disease, but there was a limit to explaining the relationship with cholecystectomy. Therefore, in this study, the long term and short term relationship between cholecystectomy and heart disease is revealed, and evidence related to short term is added to the explanation of the intermediate process using the four elements of the metabolic index as an intermediate step.

1. 연구 배경

담낭 절제술은 담석, 급성 및 만성 담낭염, 담낭 용종을 치료하기 위한 담낭 절개 수술이다. [1] 이 수술은 일반적인 외과적 제거 수술 중 하나이다. 담낭은 간에서 생성되는 담즙산을 저장하는 것으로 잘 알려져 있다. 음식이 소화되면 담낭은 음식을 인식하고 담즙산을 제때 분비한다. 그리고 담즙산은 지방을 유화시켜 체내 흡수를 돕는 역할을 하며, 다시 간으로 재흡수된다. 이러한 장순환이 적절하게 이루어지면 소화기관의 산도와 장균의 항상성이 유지된다[2]. 그러나 담낭이 제거되고 장내순환과 항상성이 깨지면 장내균의 종류와 수가 달라진다[3].

심장병은 사망의 가장 큰 원인 중 하나로 알려져 있다. 심장질환은 급성 또는 만성질환이 발생하기 때문에 기저질환으로 인해 심장질환의 위험이 높아지는지, 몸의 균형을 바꾸는 수술에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 심장질환의 위험성을 판단하기 위해 검사하는 대사증후군 지표는 신체의 기본 상태를 알려주므로, 이를 이용하여 신체의 변화를 일으키는 수술 후 변화를 판단하는 것은 충분히 타당하다. 그러나 담낭절제술 후 대사증후군 요인과 각종 질환의 상관관계를 직접 본 연구는 아직 거의 없다.

2021년 담낭절제술은 8만 6천 건이 넘는 국내 5번째로 많은 수술이다. 또한, 환자 수가 전 년도보다 많아졌다. 담낭 절제를 받는 환자들이 증가하고 있음에도 불구하고 담낭 절제술의 단기적 효과와 급성 및 만성 질환의 장기적 효과는 입증되지 않았다. 담낭 절제술과 특정 질병의 연관성에 대한 연구가 일부 있지만[4], 아무도 전체 메커니즘을 밝히지 않았다. 기존 논문들은 담낭 절제술(특히 여성)을 주제로 담낭 제거 후 환자에게서 대장암 위험인자가 증가한 것으로 나타났다. 또한 담낭절제술에 대한 대사증후군 및 비알코올성 지방간 연구가 진행되었는데, 담낭절제술 환자는 대사증후군 및 비알코올성 지방간 발생 가능성이 높아진 것으로 나타났다. 그러나 이러한 연구는 담낭 절제술 후 질병과 관련된 중간 메커니즘을 설명할 수 없었다.

따라서 2002~2015년 국민건강보험공단의 건강검진 자료를 이용하여 담낭절제 후 대사증후군 지표의 단기적 변화와 심장질환 위험도를 분석하였다.

2.연구 방법

본 연구는 대한민국 국민건강보험공단 데이터베이스를 이용하여 실시한 후향적 코호트 연구이다. 대부분의 한국인들은 건강 보험에 가입되어 있다. 국민건강보험공단 데이터베이스는 성별, 나이, 소득, 거주지, 검진연도, 의료경험, 처방, 치과치료, 한방치료, ICD-10코드로 진단된 질병명칭 등으로 구성돼 있다. 그리고 국민건강보험공단은 추가로 40세 이상의 모든 대상자를 대상으로 2년에 한 번씩 검진을 실시하고 있다. 이러한 추적 데이터는 흡연 상태 변화, 음주량 변화, 주당 운동량, 혈압, 체지방지수, 총 콜레스테롤 등을 결정할 수 있다.

참가자들의 환자특성은 담낭 절제술의 이력에 의해 계층화되었다. 연속정규분포 데이터는 표준편차와 평균으로, 연속정규분포 데이터는 사분위간범위(IQR)와 중위수로 표현되었다. 이분법 데이터와 범주형 데이터는 빈도와 비율로 요약되었다. 두 그룹의 임상 특성 비교는 이분법 데이터와 범주형 데이터에 대한 카이-제곱 검정과 정규분포 연속 데이터에 대한 독립 표본 t 검정을 사용하여 수행되었다.

대사증후군 5가지 기준지표의 표준편차와 평균값으로 담낭절제 이력을 계층화한 자료를 대상으로 다중회귀분석을 실시하였다. 다음으로 연령과 성별을 보정변수로 하여 다중회귀분석을 실시하였다. 마지막으로 연령, 성별, 소득, 흡연량, 음주량, 중강도 운동수, 동반질환지수를 보정변수로 하여 다중회귀분석을 실시하였다. 담낭 절제술과 대조군 사이의 범주형 변수를 비교하기 위해 시험(2 x 2 표에서

예상 세포 수가 5 미만인 경우 피셔 정밀 시험)을 사용했다. 두 그룹 간의 심장질환 발생률은 1000명-년 당 계산되었으며 다변량 콕스 비례 위험 회귀 분석을 사용하여 그림 2의 위험비(HR)와 95% 신뢰 구간(CI)을 추정했다. 심장 질환에는 관상동맥 심장 질환, 총 뇌졸중이 포함된다. 주요 결과는 심장 질환(관상동맥심장질환 및 뇌졸중)의 발병률이었다. 국민건강보험시스템(NHIS) 데이터베이스의 공변량 기본 정보를 사용하여 연령, 성별, 소득, 알코올, 흡연(절대, 이전 및 현재), 체질량지수(BMI) 및 정기적인 운동횟수를 포함한 다변수 분석에서 심장 질환의 위험 인자로 간주된 변수와 공변량에 대한 데이터를 수집했다. 통계 분석 카이-제곱 검정(2 x 2 표에서 예상되는 셀 수가 5 미만인 경우 피셔 정확한 검정)은 담낭 절제술과 대조군 사이의 범주형 변수를 비교하기 위해 사용되었다. 두 그룹 간 심장질환 발생률은 1000명-년당 계산하였으며, 다변량 콕스 비례위험회귀분석을 이용하여 담낭 절제 후 심장질환에 대한 위험비(HR)와 95% 신뢰구간(CI)을 추정하였다. 위험비는 담낭절제군 심장질환 비율을 대조군과 비교하고 연령, 성별, 가계소득수준, 거주지, 당뇨병(DM), 고혈압, 이상지질혈증, 흡연상태, 운동규칙성, 알코올소비, BMI 등을 조정하여 추가 민감도 분석에서 산출하였다. 4가지 지표 외에 대사증후군에 해당하는 환자를 대상으로 교차비율, 95% 신뢰구간으로 분석을 실시하였다. P 값이 0.05보다 작으면 연관성이 통계적으로 유의한 것으로 간주되었습니다. 결측값은 모두 분석에서 제외하였으며, 분석에는 SAS Enterprise Guide 버전 7.1을 사용하였다.

3. 연구 결과

담낭 절제술의 수술 이력은 관상동맥 심장 질환의 위험을 증가시켰다[CHD] (adjusted HR [aHR]: 1.22, 95% CI: [1.07-1.40]). ($p < 0.05$). 증가된 위험은 심혈관 질환의 2년 내 단기 위험 [CVD](1.35[1.15-1.58])과 총 뇌졸중 [TS](1.77[1.44-2.16])에 대해서도 유사하게 나타났다. 대사위험요인 분석의 차이에서 담낭절제술은 수축기 혈압[SBP]의 감소 효과[조정평균[aBP]: -3.18, 95% CI: [-6.08~-0.28], 총 콜레스테롤(-7.95, [-13.61~2.29]), 체질량지수(-0.38, [-0.60~-0.15])와 관련이 있었다.

결론적으로, 담낭절제술 환자는 수술 전 환자의 특성으로 인해 단기적으로 심혈관 질환의 위험이 높았다. 담낭절제술을 받은 환자에서 담낭절제술과 심혈관질환의 연관성이 2년 후에 감소하였으며, 이는 대사건강의 향상으로 인해 담낭절제술과 관련된 심혈관질환 위험 상승이 담낭절제술 후 2년 후에 개선될 수 있음을 시사한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2021R1F1A1063346)

5.참고 문헌

[1] Bae, Y.S., et al., Association of Concurrent Changes in Metabolic Health and Weight on Cardiovascular Disease Risk: A Nationally Representative Cohort Study. J Am Heart Assoc, 2019. 8(17): p. e011825.

[2] Chang, J., et al., Association of antipsychotics adherence and cardiovascular disease among newly diagnosed schizophrenia patients: A national cohort among Koreans. Asian J Psychiatr, 2020. 52: p. 102161.

[3] Chang, J., et al., Association of Cardiovascular Mortality and Deep Learning-Funduscopic Atherosclerosis Score derived from Retinal Fundus Images. Am J Ophthalmol, 2020. 217: p. 121-130.

[4] Chang, J.Y., S. Choi, and S.M. Park, Association of change in alcohol consumption with cardiovascular disease and mortality among initial nondrinkers. Sci Rep, 2020. 10(1): p. 13419.

22 대한의용생체공학회
추계학술대회

대한의용생체공학회 초청강연





실시간 신경신호시각화 및 다중 폐루프 신경자극을 위한 무선 엣지 컴퓨팅 디바이스

A Wireless Edge Computing Device for real-time neuro reporting and low latency multiple closed loop neuromodulation

이성규 실장 Sung Q Lee, Director

한국전자통신연구원 Electronics and Telecommunications Research Institute

It will be presented the bi-directional edge computing device for rodent that incorporates wireless communication technology and mobile edge computing (MEC) to perform real-time neuro reporting of brain activity in social behavior applications, as well as low latency multiple closed loop neuromodulation in Spinal cord injury applications.
Despite recent dramatic improvements in our understanding of all the levels of the brain, one of the issues of brain scientists is the study of what happens in the brain while humans or animals interact. In contrast to many brains of naturally interacting social members, the majority of the findings have been made from individually measured brains. We developed the concept of an immediate report of brain activation right on the animals' heads to accommodate the various facets of social interaction. This allows the researchers to observe the behaviors as well as the occurrence of specific brain activation together.
Injury to the cervical spinal cord (SCI) can cause severe impairments to the hands and arms. In a reach-and-grasp test involving food pellets, we have demonstrated that targeted, activity-dependent spinal stimulation at a single spinal location coordinated to voluntary contractions of a damaged forelimb muscle achieved significant functional gains in comparison to controls. To make therapy more effectively in triggering spinal stimulation on single motor unit action potentials from muscles of the impaired forelimb, we have applied the edge computing, wireless device that delivers real-time activity-dependent stimulation with small latency (~1.2msec) in multiple closed loop.

Bio:
SUNG Q LEE received the B.S. degree in Mechanical Engineering from Korea Advanced Institute of Science and Technology in 1994, 1996 and 2001, respectively. From 2001 to present, he has worked as a principal researcher at Electronics and Telecommunications Research Institute (ETRI). As a director of the Brain links creative research lab, he was awarded ETRI outstanding researcher in 2011, and received the Prime Minister' Award in 2018. His main areas of interest are MEMS microphone, sound field security sensor, sound source localization, piezoelectric devices, and implantable neuro-prosthetic device and brain computer interface.



영장류 동물 모델을 이용한 뇌-기계 인터페이스 연구

Brain-machine interface researches using non-human primate model

손정우 교수 Prof. Jeong-woo Sohn

가톨릭관동대학교 의학과/국제성모병원

Catholic Kwandong University, Department of Medical Science/International St. Mary's hospital

A brain machine interface (BMI) is a direct communication channel between the brain and artificial devices. One of most representative application of BMI is an upper-limb BMI with which fine control of robot arm and hand movement with thought is possible for patients with paralysis. Neural signals in such fine control of upper-limb BMI are usually acquired using implantable devices. Historically, due to the invasiveness, those BMI have been developed on the non-human primate (NHP) animal model first. Then, they were applied to human patients later. Obviously, the BMI experimental approaches are different between NHP model and human patient. Our lab has executed researches on BMI study on NHP for last couple of years. In this talk, I will share our experience on the development of BMI system on the NHP model.

약력:

가톨릭관동대 의학과에 재직중인 손정우 교수는 서울대학교에서 학부 원자핵공학, 대학원에서는 인지과학을 전공하였다. 미국 로체스터 대학에서 뇌인지과학에서 박사학위를 받았으며, 피츠버그 대학에서 박사후과정을 하였다. 이 기간 동안 전기 생리학 방법론과 영장류 동물 모델을 이용하여, 운동 기능에 대한 뇌 연구를 진행하였다. 이후 한국에서 대구경북첨단의료산업진흥재단의 책임연구원으로 재직하였고, 현재 국제성모병원 뇌과학중개연구소장으로서 뇌-기계 인터페이스 연구를 수행 중이다. 연구 관심사로는 뇌-기계 인터페이스를 포함하여, 운동기능의 신경생리학, 신경 윤리 등이다.

Professor Sohn, who is working in the Department of Medical Science at Catholic Kwandong University, majored in nuclear engineering at Seoul National University and cognitive science at graduate school. He received his Ph.D. in brain cognitive science from the University of Rochester in the United States and worked as a research fellow at the University of Pittsburgh. During this period, he conducted brain research on motor function using electrophysiological methodology and primate animal models. After returning to Korea, he served as a principal researcher at KMEDI hub. Then, he has moved to his current position conducting brain-machine interface research. His research interests include brain-machine interfaces, neurophysiology of motor function and neuroethics. Currently, he is the director of the Institute for translational study of Brain Science at the International St. Mary's Hospital.

대한의용생체공학회 초청강연: 뇌신경공학



파이버 기반 차세대 신경 인터페이스
Fiber-based Next-generation Neural Interfaces

박성준 교수 Prof. Seongjun Park

한국과학기술원 바이오및뇌공학과 Bio and Brain Engineering, KAIST

To understand and control the dynamics of the biological/neural system, it is essential to develop the techniques capable of recording and modulating signals employed by cells/neurons. However, current approaches are limited in many factors such as non-specificity, mechanical invasiveness, non-adaptability, and side effects. Naturally, there is a huge need for new interfacing systems allowing for adaptable and minimally invasive, but precise manipulation and monitoring of cellular and neural activities. My talk will introduce the strategy to address the issue that is development of the flexible and stretchable fiber-based probes for interfacing with the biological and neural system. This technology enabling a natural interfacing between biological/neural circuits and external machines/computers contributes not only human health and welfare but also develop the future with hyper-connectivity.

약력:

박성준 현 카이스트 바이오및뇌공학과 조교수는 서울대학교 기계항공공학부에서 학사학위 (2013), MIT 기계공학과에서 석사학위 (2015), MIT 전기컴퓨터공학과에서 박사학위 (2018)를 받은 뒤, MIT 재료공학과에서 박사후연구원 (2019)을 지내고 카이스트에 부임하였다. 현재 바이오메디컬 신경 인터페이스 연구실의 지도교수인 그는 파이버 및 나노물질 기반의 의공학 기술 개발에 힘쓰고 있다.

Seongjun Park is an assistant professor in the Department of Bio and Brain Engineering at Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST). He received his bachelor’s degree in Mechanical and Aerospace Engineering from Seoul National University (SNU) in 2013, master’s degree in Mechanical Engineering from Massachusetts Institute of Technology (MIT) in 2015, and doctoral degree in Electrical Engineering and Computer Science from MIT in 2018. He completed his postdoctoral training in Research Laboratory of Electronics (RLE), MIT in 2019. His research interests include the development of fiber-based bio and neural interfaces, nanomaterials for brain engineering, and scaffolds for tissue regeneration.



수중환경에서의 생체신호계측과 수중치료/재활에서의 활용

Underwater bioinstrumentation and use in aquatic therapy and rehabilitation

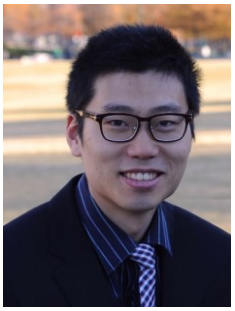
노연식 교수 Prof. Yeonsik Noh

메사추세츠 주립대학교 – 앰허스트 University of Massachusetts Amherst

Aquatic therapy has been widely used for patients with motor disabilities, stroke, arthritis, and Parkinson's disease due to the benefits of water due to its buoyancy, hydrostatic pressure, density and viscosity, and thermodynamic properties. Aquatic therapy provides diverse approaches to rehabilitation, including traditional functional therapies, neurodevelopmental treatment, proprioceptive neuromuscular facilitation, and task-specific training. Most researches on aquatic therapy and rehabilitation have reported its effect and benefits through comparison before and after aquatic therapy and rehabilitation, and also from land-based ones. It was revealed that aquatic therapy was superior to land-based therapy in improving muscle strength and functional independence for individuals with stroke, according to the 2011 Cochrane Review. However, while aquatic therapy is a promising method, existing clinic settings do not support the monitoring of physiological and motor changes in real-time during aquatic therapy and rehabilitation. Moreover, unlike land-based therapies and rehabilitations, devices for data acquisition and analysis in real-time for electrophysiological and motor monitoring in the aquatic environment are nearly non-existent. To provide personalized therapy and to secure safety during aquatic therapy, it is necessary to provide patients' cardiovascular and musculoskeletal information in real-time to practitioners. In this talk, Dr. Noh will introduce underwater physiological monitoring techniques and their use in aquatic therapy and rehabilitation.

Bio:

Yeonsik Noh is an assistant professor in the College of Nursing and Department of Electrical and Computer Engineering at University of Massachusetts Amherst. He received his B.S., M.S., and Ph.D degrees in Biomedical Engineering from Yonsei University in 2006, 2008, and 2013, respectively. His research interests include the Home and Sports Healthcare System, ECG and EMG measurement underwater using hydrophobic CB/PDMS electrodes, and wearable armband device for continuous atrial fibrillation (AFib) Monitoring.



집적감각신경보철을 이용한 신경망 재조직과 운동재활

Neural rewiring and motor rehabilitation by integrated sensory neuro-prosthesis

박한규 교수 Prof. Hangue Park

성균관대학교 글로벌바이오메디컬 공학과 Sunkyunkwan University Biomedical Engineering

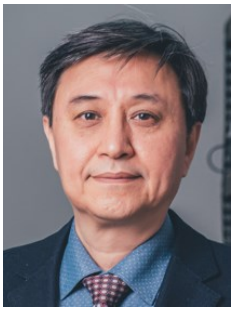
Nervous system changes through the sensory feedback in response to the motor output. But the natural neural adaptation is often not optimal and results in undesirable secondary conditions. To effectively communicate with nervous system and facilitate the needed change, sensory information needs to be delivered in an engineered way. To this end, I am focusing on three important factors: 1) Sensory augmentation, 2) Multisensory matching, and 3) System integration. The system having these sensory modulation functions is called as sensory neuroprosthesis. In this talk, I will show interesting results in human and animal experiments by applying sensory modulation for rehabilitation and motor learning.

약력:

박한규교수는 조지아텍 ECE에서 폐회로 신경자극 연구로 박사학위를 받았으며 현재 성균관대학교 글로벌바이오메디컬 공학과에 조교수로 근무하고 있습니다. 현재 연구 관심분야는 폐회로 신경자극을 이용한 운동능력 증강 및 재활입니다.

Hangue Park is currently an assistant professor in Biomedical Engineering at Sunkyunkwan University. He received his Ph.D. in Electrical and Computer Engineering at Georgia Institute of Technology, with closed-loop sensory modulation. His current research interests lie in artificial sensory feedback and closed-loop optimization of sensorimotor loop, to augment body functions or enhance rehabilitation outcomes.

대한의용생체공학회 초청강연: 생체역학/의료로봇



의료로봇의 현황과 전망
Status and Prospect of Medical

조영호 교수 Prof. Jo Yung-Ho
국립암센터 National Cancer Center

Emerging in the 1980s, the first robots in the medical field provided surgical assistance via robotic arm technologies. Medical robots are now used not only in the operating room but also in clinical settings to support healthcare workers and enhance patient care. Surgical-assistance robots have become more precise as motion control technologies have advanced. These robots help surgeons achieve new levels of speed and accuracy while performing complex operations with AI- and computer vision–capable technologies. Simulation platforms use AI and virtual reality to provide surgical robotics training. Therapeutic robots can help with rehabilitation after strokes, paralysis, or traumatic brain injuries or with impairments caused by multiple sclerosis. Service robots can help with cleaning and disinfection. These Autonomous mobile robots (AMRs) may use ultraviolet (UV) light, hydrogen peroxide vapors, or air filtration to help reduce infection and to sanitize reachable places in a uniform way. Social robots interact directly with humans. These “friendly” robots may encourage patients to comply with treatment regimens or provide cognitive engagement, helping to keep patients alert and positive. Medical robotics will continue to evolve alongside advancements in machine learning, data analytics, computer vision, and other technologies. Robots of all types will continue to evolve to complete tasks autonomously, efficiently, and accurately.

약력:

대한의료로봇학회 회장 / President, Korean Society of Medical Robotics

국립암센터 의공학과장 / Head, Dept. of Biomedical Eng., National Cancer Center

㈜큐어인 대표이사 / CEO, Cure-in inc.

대한의용생체공학회 초청강연: 의광학



의광학 연구 아이디어 사업화
Translational Biophotonics from Idea to Commercialization

정병조 교수 Prof. Byungjo Jung
연세대학교(미래) 의공학부 BME, Yonsei University(Mirae)

This presentation will introduce various biomedical optics studies done and commercialized by “Biomedical Optics Lab” at Yonsei University for the last decade. 1) Functional facial color imaging modality is based on cross-polarization principle to utilize only diffused light by completely removing specular reflection from facial skin surface and therefore, to provide objective facial skin color information that can be used to compare therapeutic efficacy before and after treatment in dermatology. 2) Laser speckle contrast imaging (LSCI) modality provides the perfusion image of blood flow in which laser speckle contrast varies depending on blood flow velocity. It can be utilized to analyze blood flow variation in vascular related clinic issues such as burn, tissue implant, blood flow disorders, and so on. Commercial version of LSCI is ready to go market in a year. 3) Dual diffusing optical fiber probe was developed and commercialized for photodynamic therapy of pancreatic cancer. It was customized for endoscopic ultrasonography-guided 19-gauge needle catheter. The probe has the outer dimeter of 600 um including a customized optical fiber of 360 um. In addition, other commercialization ready technologies will be briefly introduced as follows: single-channel 3D imaging modality, interstitial optical fiber probe, dual-modal imaging modality, and optical tissue clearing.

Bio:
Byungjo Jung is an adjunct professor in the College of Medicine at Yonsei University. He received his B.S. degree in Biomedical Engineering from Yonsei University in 1994, M.S., and Ph.D degrees in Biomedical Engineering from texas A&M University in 1998 and 2001, respectively. His research interests include Biomedical Spectroscopic System, Tissue-Optics, Theory of Optical Biosensing, and Advanced Biomedical Optics.

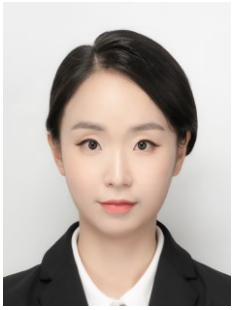


딥러닝 기반 생체광학영상의 품질 향상
Deep learning-based quality improvement of biophotonic imaging

이창호 교수 Prof. Changho Lee
전남대학교 핵의학과, 인공지능융합과, 의공학협동과정
Department of Nuclear Medicine & AI convergences, BME, Chonnam National University

Biophotonic imaging utilizes light properties such as scattering, absorption, and polarization to provide structural and functional information of biological tissues in real-time at various scales. Based on these advantages, it is currently being used in various fields of medical diagnosis and life science. However, there is a physical limitation that makes it difficult to show the images of deep tissue, and a large amount of data and high computational processes are required to extract functional image information. Recently, various deep learning techniques have been used to overcome the physical limitations of biophotonic imaging such as low resolution, shallow depth, and low sensitivity. In this presentation, the quality improvement of various biophotonic imaging using generative adversarial networks (GANs) will be introduced.

Bio:
CHANGHO LEE is currently an associate professor at Chonnam National University (CNU) in Republic of Korea since 2017. He received his Ph.D. in 2013 at Kyungpook National University. Before joining CNU, he worked as an assistant research professor and a postdoctoral fellow at POSTECH (2013-2016) and Johns Hopkins University (2016-2017). He focused on developing novel-biomedical imaging modalities such as optical coherence tomography, photoacoustic imaging, multimodal optical imaging, molecular optical imaging, and intraoperative surgical imaging.



적응 광학을 이용한 isoSTED 현미경의 3차원 초고분해능 이미징
isoSTED nanoscopy for three-dimensional super-resolution imaging using adaptive optics

이동령 교수 Prof. Dong-Ryoung Lee
숭실대학교 기계공학부 School of Mechanical Engineering, Soongsil University

Observing cellular structure and dynamics at the molecular scale is desirable to solve cell biological questions. Although optical microscopy enables us to noninvasively visualize cellular structures in three dimensions, the limit of resolution is imposed by optical diffraction. To overcome this challenge, Stimulated Emission Depletion (STED) nanoscopy improves the resolution by quenching the fluorescent signals in the periphery of the excitation focus so that the size of the effective fluorescent focal spot is directly reduced. However, the diffraction-limited focus is elongated in the axial direction at least 2.5 times. Here, 4Pi geometry was applied to STED microscopy, referred to as isoSTED nanoscopy to generate a hollow sphere-shaped focal spot. Also, adaptive optics is used to compensate for optical aberrations and achieve resolution enhancement, resulting in sub-50-nm isotropic resolution in whole cell and thick tissue samples.

Bio:
Dr. Dong-Ryoung Lee is currently an assistant professor of Mechanical Engineering at Soongsil University in Seoul, Korea. She received her B.S., M.S., and Ph.D degrees in Mechanical Engineering from KAIST in 2011, 2013, and 2017, respectively. She moved to the National Institute of Standards and Technology, Maryland, USA in 2017 and worked as a Guest Researcher in the Engineering Physics Division. Since 2018, for 4 years in the department of Cell Biology at Yale University, Connecticut, USA, she has worked on the development of STED microscopy as a postdoc and an associate research scientist training with Dr. Joerg Bewersdorf. Her research interests cover developing novel optical systems based on STED microscopy as well as STED lithography.



생체광학/전자소자 구현을 위한 실크 단백질
Silk protein for biophotonic and bioelectronic devices

김성환 교수 Prof. Sunghwan Kim
한양대학교 바이오메디컬공학전공 Department of Biomedical Engineering, Hanyang University

Silk, a natural protein extracted from cocoons, has been attractive for biomedical optical and electronical applications due to its biocompatibility, optical transparency, and robust mechanical properties. Here I introduce high technological reinvents of silk. Silk can be used as a base material for demonstrations of biomedical applications including fully biocompatible optical devices, electronic skins, and electronic tattoos. This approach offers mush fascinating potential applications such as in vivo monitoring and a super-sensitive biosensor.

Bio:
Dr. Sunghwan Kim is a Professor of Biomedical Engineering at Hanyang University. Dr. S. Kim received a Ph.D. in Physics from Seoul National University in 2010, and had worked in the Biomedical Engineering at Tufts University as a postdoctoral researcher (2011-2013). From 2013, he had been a professor at Ajou University. His research interests are at the boundary of biologically inspired materials and science/engineering, with an emphasis on new approaches for re-invented biomaterials for biomedical engineering. He is now the committee member of the Next Generation Lithography Conference, the editorial board of Scientific Reports, the secretary of the Lithography Division in the Optical Society of Korea, and the vice executive editor of Current Applied Physics.



조직 보철용 신축성 생체전자소재
Stretchable Bioelectronic Materials for Skin, Retinal, and Neural Prostheses

손동희 교수 Prof. Son Donghee
성균관대학교 전자전기공학부 Sungkyunkwan University, Electronic and Electrical Engineering

Soft wearable/implantable bioelectronic systems capable of monitoring electrophysiological signals evoked by external mechanical/optical/electrical stimuli and delivering the feedback information have been considered essential functional components in realizing the future closed-loop prostheses. Despite such significant progress, materials fatigue and the corresponding electrical malfunction issues still remain challenging due to the lack of optimal materials/fabrication/integration/system strategies that simultaneously meet tissue-device modulus matching, electrical/mechanical durability, biocompatibility, uniformity, reproducibility, and even strain-induced error correction.
Herein, we describe optimal materials design strategies and device fabrication/integration technologies for the three different kinds of intrinsically stretchable prosthetic bioelectronics. Using various stretchable conducting/semiconducting composites, we developed damage-durable prostheses consisting of mechanical/electrophysiological/optoelectronic sensors, non-volatile resistive random-access memory, and quantum dot display modules for the shape-tunable prosthetic skin, retina, and even peripheral nerve. Further, to improve the sensing accuracy of soft bioelectronic devices, electrical malfunctions originating from either repetitive stretching-induced materials relaxation or fatigue were precisely corrected by using machine learning techniques, leading to realization of the high-performance strain-insensitive soft bioelectronics.

Bio:
Donghee Son is an assistant professor in the School of Electronic and Electrical Engineering, Sungkyunkwan University. He received his B.S. degree in Physics from Korea University in 2007, M.S. in Physics & Astronomy and Ph.D in Chemical and Biological Engineering from Seoul National University in 2009 and 2015, respectively. His research interests include Self-healing bioelectronics, stretchable electronics, and biomedical devices.



웨어러블 에너지 시스템과 인공 근육
Wearable Energy System and Artificial Muscles

최창순 교수 Prof. Changsoon Choi
동국대학교 융합에너지신소재공학과 Sungkyunkwan University, Electronic and Electrical Engineering

Among possible structures, coil structures of yarns or fibers are interesting and advantageous for wearable applications as they can provide mechanical stretchability in tensile direction (up to 1000%) and high specific length or area packing density. Therefore, the presentation will introduce various energy applications (energy storage and harvesting) and the working principle for coil-based energy devices. In addition, a brief introduction of coil structure-based artificial muscles that can provide large strokes and high work capacity will be provided for future research.

Bio:
Changsoon Choi is currently an Assistant Professor in the Department of Energy and Materials Engineering at Dongguk University, Seoul, Korea. He received his Ph.D. from Hanyang University, Seoul, Korea in 2017. He carried out his research career as a senior researcher in the Division of Energy Technology at DGIST from 2017 to 2020. His research interests focus on electrochemical energy generation and storage for wearable applications.

피부과 분야에서 의료영상 인공지능활용
Artificial Intelligence for Medical Imaging in Dermatology



이솔암 교수 Prof. Solam Lee
연세대학교 원주 세브란스 기독병원 피부과
Department of Dermatology, Yonsei University Wonju Severance Christian Hospital

With the advance of computing power and machine learning algorithms, various artificial intelligences are being developed in the medical field. Dermatology is also one of the main fields for potential application of medical artificial intelligence. The landmark study reported that computers can automatically analyze clinical photos to diagnose skin cancer at the level of a dermatologist. Since then, many models have been developed that can discriminate not only skin cancer but also more diverse skin diseases such as eczematous or infectious diseases. Recently, in addition to the diagnosis of skin diseases, the models for various purposes such as measuring the severity of diseases or converting general visible light photos to ultraviolet photos have been reported. Just a few years ago, one of the most important questions was “will computers replace physicians?” However, recently, it is rather expected that the computer will play major roles in “Human-Computer Collaboration.” The best decision making will be made by fusing judgments derived from human common sense, imagination, and experience with judgments based on the speed and data derived from the artificial intelligence. The skin is an organ that occupies the largest area in our body, and skin diseases belong to the group of diseases with the highest prevalence in the world. Therefore, dermatologists are faced with a wide variety of skin diseases, and therefore should make the best decision for better patient outcome. Medical artificial intelligence in dermatology will play an important role in the future and is expected to become a reliable companion for dermatologists.

약력:

주요연구분야: 역학, 의학통계학, 메타분석, 인공지능 활용

Major Interest: Epidemiology, Biostatistics, Meta-analysis, Application of Artificial Intelligence

Concept-based Interpretation for Understanding Chest X-ray Analysis Models



김성태 교수 Prof. Seong Tae Kim
경희대학교 소프트웨어융합대학 컴퓨터공학부
Department of Computer Science and Engineering, Kyung Hee University

Deep neural networks have shown promising results in various applications, including medical diagnosis. The automatic diagnosis of thoracic pathologies on chest x-rays is also one of the successful areas where deep networks show effectiveness. The black-box nature of deep learning is still a major bottleneck which makes it difficult to use deep learning-based diagnosis models in a real-world clinical setting. For explaining the prediction of the model, recent studies show feature attribution studies that use saliency maps for pointing important features out. However, these approaches lack semantic interpretation of model behavior which is related to a high-level understanding of the model for human experts. In this presentation, Prof. Seong Tae Kim will present a way to conceptually explain the model. First, the concepts are associated with internal units of the network by using external data. These concepts are used for interpreting different chest X-ray models. Moreover, to conceptually explain a prediction of the model, a semantic attribution scheme is introduced.

약력:

2021 ~ 현재: 경희대학교 컴퓨터공학부 조교수
2019 ~ 2021: Postdoctoral Researcher at Technical University of Munich
2015: Visiting Researcher at University of Toronto
2022 ~ 현재: Associate Editor of IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology
2022: Area Chair of International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI 2022)



의학영상 혁신을 따라 걸어온 길
A Journey Along the Medical Imaging Innovations

김종효 교수 Prof. Jong-Hyo Kim
서울대학교 융합과학기술 대학원
Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University

Medical imaging study is an attractive area where imaging scientists, physicists, engineers, and medical doctors can find their own places and collaborate together. Recent AI revolutions are changing the shape of medical imaging research landscape, and rapid changes are occurring in both clinical practice and imaging science research. Boom of medical AI startups are driving the ever-increasing speed innovations. In this talk, I would like share my personal experiences of medical imaging research over the last decades and a perspective I gained through the journey along the medical imaging innovations. Also I will talk about my recent experiences and challenges with translating academic research works to startup business.

약력:
서울대학교 융합과학기술 대학원 교수
서울대학교병원 영상의학과 교수
대한의학영상정보학회 회장 역임
Joing IWAIT-IFMIA 2019 General Co-Chair
MICCAI 2025 General Co-Chair
주식회사 클라리파이 대표이사



뇌영상연구의 현재와 미래
Brain Imaging Research: Current Status and Future Prospects

조장희 교수 Prof. Zang-Hee Cho
뇌융합연구센터, 녹색생산기술연구소, 고려대학교
Neuroscience Convergence Center, GMRC, Korea University

Since the first inception of the CT, in-vivo human imaging has been progressed enormously and is still progressing with emergence of the new advanced imaging devices. Subsequently, demands of in-vivo human brain imaging, both the anatomy and functional molecular imaging brought about development of Ultra-High Field MRI and PET Fusion Imaging system (PET-MRI) with 7.0T-MRI and HRRT-PET, a sub-millimeter resolution “Molecular Imaging” for the Neuroscience Research. With this super-resolution PET-MRI fusion system, we have succeeded in visualization of : among others, such as the brainstem Raphe nuclei in-vivo human and opened new era in human molecular imaging in sub-millimeter resolution. This talk will discuss possible applications of the system for the molecular imaging in-vivo human for the Neurological Diseases and Disorders related to Human Behaviors.

Bio:
Professor Cho was faculty of University of California at Los Angeles (UCLA), Columbia University, and University of California at Irvine. Since 2019, he serves as an Endowed Chair Professor and Director of Neuroscience Convergence Center at Korea University, Seoul, Korea. Among the many honors and awards, Professor Cho was elected to a Member of US National Academy of Sciences- Institute of Medicine (Now National Academy of Medicine) in 1997 for his pioneering contribution to the early development of the Circular Ring Positron Camera (PET) in early 70’s.



저선량 CT 영상 노이즈 저감을 위한 CT 손실 함수 구현
CT loss for low dose CT denoising

백종덕 교수 Prof. Jongduk Baek
연세대학교 글로벌융합공학부 School of Integrated Technology, Yonsei University

Convolutional neural network (CNN)-based denoising is an effective method for reducing complex computed tomography (CT) noise. However, the image blur induced by denoising processes is a major concern. The main source of image blur is the pixel-level loss (e.g., mean squared error [MSE] and mean absolute error [MAE]) used to train a CNN denoiser. To reduce the image blur, feature-level loss is utilized to train a CNN denoiser. A CNN denoiser trained using visual geometry group (VGG) loss can preserve the small structures, edges, and texture of the image. However, VGG loss, derived from an ImageNet pretrained image classifier, is not optimal for training a CNN denoiser for CT images. ImageNet contains natural RGB images, so the features extracted by the ImageNet-pretrained model cannot represent the characteristics of CT images that are highly correlated with diagnosis. Furthermore, a CNN denoiser trained with VGG loss causes bias in CT number. In this talk, we present a methodology to use a binary classification network trained using CT images as a feature extractor and newly define the feature-level loss as observer loss, which can produce natural low dose CT denoising compared to the cases with other loss functions.

Bio:
JONGDUK BAEK received the B.S. degree in electrical engineering from Yonsei University, Seoul, South Korea, in 2004, and the M.S. and Ph.D. degrees in electrical engineering from Stanford University, CA, USA, in 2007 and 2009, respectively, with a focus on the development of inverse geometry computed tomography (CT). He is currently an Associate Professor with the Department of Artificial Intelligence, Yonsei University. His research interests include image quality assessment using mathematical observer models, CT imaging systems, medical imaging processing, and low-dose CT with a deep-learning approach



Photon Counting CT

조민국 연구소장/이사 Dr. Minkook Cho, Head of R&D Center
오스템임플란트㈜ 영상장비연구소 Osstem Implant Research Institute

Compared with conventional energy-integrating detector (EID)–based computed tomography (CT), photon-counting detector CT (PCD CT) provides significant advantages such as reduced electronic noise, increased contrast-to-noise ratio, decreased metal artifacts; and improved spatial resolution, material decomposition, and dose efficiency. The primary difference between the two detectors are that a) EID integrates all photon energy levels while b) PCD can discriminate the energy level of each incident photon by counting the number of photons according to a defined energy threshold. In this paper, the theoretical design rules of photon counting CT are described. And the potential applications will be discussed.

약력:
오스템임플란트㈜ 영상장비연구소 연구소장 (2021.08 -); Dental CT 시스템 개발, 영상 시스템 개발
삼성전자㈜ 의료기기사업부 개발그룹장 (2010.07-2021.07); 엑스선 영상 시스템 구조 설계, CT 시스템/디텍터 구조 설계, 고정형/이동형 CT 시스템 개발(한국 최초 128/256 slice CT 개발), Photon Counting Detector, CT 시스템 개발(세계 최초 Photon Counting CT 개발)
국립암센터 양성자치료센터 위촉연구원 (2008.03-2010.06); 환자 포지셔닝 CT/Tomo 개발, 양성자CT 개발



의료기기 신뢰성 향상을 위한 방법론 연구 및 개발

Research and Development of methodology for Improving Reliability of Medical Devices

김영모 교수 Prof. Young Mo Kim

건양대학교 의공학과 Department of Biomedical Engineering, Konyang University

Although the design plan for the function and performance of medical device design in Korea is well prepared, the design plan for reliability to be followed by standards is rarely prepared and developed. It is not easy for engineers to understand the standard, and even if they do, it is not easy to apply the actual design. They have never been trained in the details of these standards, nor have they learned how to write them. To solve these problems, a standard reliability improvement evaluation guidelines ware developed and incorporated into software tools to facilitate the preparation of design plans with standards.

약력:

KAIST EE 박사 졸 (1989,2)	Graduated from KAIST EE (Feb. 1989)
메디슨 창립멤버, 12가지 제품 연구개발	Cofounder of Medison, R&D for 12 Products including US & X-ray Devices
IEC TC 62A 전문위원	Member of IEC TC 62/SCA
건양대 신뢰성 교육센터장, RA 교육센터장	Director of Reliability / RA Education Center at Konyang University
대한의용생체공학회 RA분과위원장	Director of the RA Subcommittee of the KMBA
한국보건산업진흥원 의료기기전문가 자문위원	MDCC for the KHIDI



임상평가; 의료기기 전주기 종합예술

Understanding Clinical Evaluation; Arts in Medical Device Total Life-Cycle

이유경 교수 Prof. Lee, You Kyoung

순천향대학교 부천병원 진단검사의학과 Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University

The need to reflect the clinical perspective in the development of medical devices has been a long-standing task of medical device development. MDD and IVDD, which have been applied to the acquisition of CE marks in Europe, have done their lives, and now the era of MDR and IVDR has arrived. According to the definition of MDR, clinical evaluation means a systematic and planned process to continuously generate, collect, analyze and assess the clinical data about a device to verify the safety and performance, including clinical benefits, of the device when used as intended by the manufacturer. With the MDR and IVDR, the approval of medical devices seems to have strengthened the clinical perspective and set the direction toward an actual total life-cycle view through the clinical evaluation report (CER) or performance evaluation report (PER).
From the clinician's perspective, it is understood that MDR or IVDR has been considering regulatory approval as the starting point of life as medical devices in the healthcare field. I, as one of the clinical experts, expect the medical devices may reinforce the clinical perspectives under the MDR or IVDR. However, clinical evaluation is quite a tricky task that requires collaboration between clinical experts, methodology experts, and medical device experts. Therefore, the EU has recently established an expert panel to implement the CER or PER system and required them to provide opinions on clinical evaluation reports. Medical device manufacturers, methodology experts, and clinical experts should establish a collaborative partnership to successfully implement clinical evaluation in Korea.

약력:

2022-현재, 순천향대학교부속 부천병원 연구부원장, 진단검사의학과 교수

2021-현재, 대한의학회 정책이사 (의료기기), 혁신의료기술위원회 위원장

2019-현재, 순천향대학교 Medical Device APEC Regulatory Training Center of Excellence 책임자

2018-2020, 한국의료기기안전정보원 이사

2013-2019, 보건복지부 신의료기술평가위원



의료기기개발과 사용적합성테스트
Usability testing for medical device development

이사람 교수 Prof. Salam Lee
서울대학교병원 융합의학과
Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital

IEC 62366-1 defines 'usability' as a feature of the user interface that achieves effectiveness, efficiency and user satisfaction by facilitating the use of medical devices in intended use environments. And it also introduces 'usability engineering' as applying knowledge of human behavior, capabilities, limitations and other characteristics to medical device design to achieve appropriate usability. In Korea, as new medical device manufacturing and quality control standards are applied in 2019, usability is included in GMP screening, and as of January 1, 2022, it is mandatory for all medical devices of grades 1 to 4, which is recognized as a very important requirement for medical device development. In this presentation, it would like to share the experience of usability engineering activities carried out in the process of developing neonatal care units.

약력:

2020- 서울대학교병원 융합의학과 부교수
Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Associate Professor
2021- 서울대학교병원 의생명연구원 연구지원본부 담당교수
Headquarters of Research Administration and Coordination, Biomedical Research Institute, SNUH, Professor in charge
2021- 서울대학교병원 의과대학 의학과 겸임부교수
Department of Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Adjunct Associate Professor
2014-2020 서울대학교병원 의생명연구원 연구교수
Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Research Professor
2014 서울대학교 공과대학 협동과정 의용생체공학전공, 박사
Department of Biomedical Engineering, Seoul National University, Ph.D
2006 경희대학교 공과대학 기계공학전공, 학사
Mechanical Engineering KyungHee University, B.S.



약물과 펩타이드가 코팅된 스텐트의 재내피화와 재협착 억제 효과
Effect of Dual Drug and Peptide-coated Stents on re-reendothelialization and anti-restenosis

박준규 수석팀장 Jun-Kyu Park, Senior Team Leader
㈜시지바이오 CG Bio Co., Ltd

Coronary arterial stenting with drug-eluting stents (DES) is a primary treatment method for coronary arterial diseases in current interventional cardiology practice. It has been reported that dual DES can overcome the problems of single DES, including in-stent restenosis, thrombosis, and anti-endothelialization. The aim of this study was to compare the pathological results between a basic and an inverse dual drug-coated system. In this work, we report on the in vitro characterization of a coated stent, dual DES, implanted in a porcine coronary artery, in an effort to shed more light on dual DES. The sequence of drug coating onto BMS may affect the various physio-biological properties of stents, such as the surface morphology, drug release kinetics, and drug release time point. Inverse dual DES was more effective in the prevention of neointimal proliferation compared with basic coating DES.

Bio:
2011- R&D center at CGBio Co Ltd.
Research fields: Interventional Medical devices (Coronary Stent, Catheter etc.)
Miwon Commercial Young Scientist Award, 2019.10.31, Korea Society of Industrial and Engineering Chemistry, Young Scientist Award, 2018.04.05, The Polymer Society of Korea, Ministry of Health and Welfare Award. 2021.11.24



스텐트: 임상 미 충족 수요 기반 응용기술 개발

Functionalized Stent Based on Clinical Unmet Needs

박정훈 특수전문학자 Jung-Hoon Park, Principal Research Scientist

서울아산병원 의공학연구소, 아산생명과학연구원

Asan Medical Center Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute of Life Sciences

Stents only serves to mechanically widen the obstructive regions but has no therapeutic effects for adjacent endoluminal malignancies. Current therapeutic strategies are insufficient for suppressing stent-related complications in the non-vascular luminal organs. Here, various functionalized self-expandable metallic and/or biodegradable stents were developed for suppression of stent-related complications, localized therapy, and new applications of the stent. The presentation included the content of various developed interventional devices including stents and catheter systems being studied such as drug-eluting metallic or biodegradable stents, Eustachian tube intervention, obesity treating devices, radiofrequency ablation (RFA), irreversible electroporation (IRE), photodynamic therapy (PDT), nano-functionalized stents, and surgical stent. The purpose of this presentation was to introduce newly developed stents and a new application of the stent based on clinical unmet needs in Asan Medical Center.

Bio:

Jung-Hoon Park, Ph.D. received his master's and doctor of philosophy degrees at The University of Ulsan College of Medicine. After 4-year postdoctoral training at Asan Medical Center and Northwestern university, he worked in the Department of Biomedical Engineering, Asan Medical Center. Now, he runs Stent Translational Medicine Lab. with 10 researchers.

Stent Translational Medicine Lab has focused on developing various multifunctional and creative interventional devices including stents and catheters based on clinical unmet needs from Asan Medical Center. Now his Lab is actively conducting national and international translational research on drug eluting biodegradable stents, obesity treating devices, Eustachian tube interventions, Radiofrequency Ablation (RFA), Irreversible Electroporation (IRE), Photodynamic therapy (PDT), nano-functionalized stents, and so on. Interventional Radiologists, Gastroenterologists, Surgeons, Otorhinolaryngologists, and physicians in Asan Medical Center are involved in translational research in collaboration with stent companies, and national and international universities.



A novel remote health monitoring and self-screening system

정인철 교수 Prof. In cheol Jeong
한림대학교 인공지능융합학부
Department of Artificial Intelligence and Convergence, Hallym University, S.Korea
아이칸의과대학 Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA

There is a medical key point among symptoms that the patient does not typically recognize, and this is extracted by directly inspecting or diagnosing by medical professionals. Completed telemedicine requires sufficient information to aid doctors' diagnosis, and clinical decision support systems (CDSSs) using much visual information are being developed. However, additional medical diagnostic tools are needed for superior CDSS. Moreover, since the COVID-19 pandemic, telemedicine is rapidly emerging as one of the top killers of health systems, and essential diagnosis tools like the classical examination modalities are becoming the most critical components of a comprehensive framework.
This study suggests a medical diagnostic framework that allows the remote progression of classical examination modalities and a novel remote diagnostic system, iApp, which enables the autonomous performance of physical examinations such as inspection, auscultation, percussion, and palpation.
.

Bio:
In cheol Jeong is an associate professor at the School of Artificial Intelligence Convergence at Hallym University in South Korea and an adjunct associate professor of Population Health Science and Policy at Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA. He was a faculty member in Hopkins inHealth Initiative at Johns Hopkins University in Baltimore, MD, USA, and a grant reviewer at National Science Foundation. One of the leading research interests in medical technology innovation focuses on developing appropriate healthcare technologies worldwide for individual/public health interventions.



안구전도 기반 HCI시스템의 현재와 미래: 계측, 활용, 한계와 극복
Present and Future of EOG-based HCI system: measurements, applications, challenges, and ways to overcome

장원두 교수 Prof. Won-Du Chang
부경대학교 컴퓨터공학부 Department of Computer Engineering, Pukyong National University

Electrooculogram (EOG) is a useful bio-electric signal to communicate with computers for paralyzed people or for the people using virtual reality systems. EOG is a well-known signal related to eye movements, but it is often under- or over-estimated. This talk first explains the measurements, signal processing, and applications of the EOG for deeper understandings of the EOG. The latter part of this talk is about the challenges of the studies using EOG. Because of its simplicity, the sorts of applications seem to be limited in the very small area. We will discuss if there is a way to overcome to the limitations of EOG.

약력:
2020.03~ 현재: 부교수, 부경대학교 컴퓨터공학부/ Assoc. Prof. Pukyong Nat. Univ.
2017.03~2020.02: 조교수, 동명대학교 전자및의용공학부/ Assist. Prof. Tongmyong Univ.
2011.09~2013.06: 조교수, 몽골국제대학 IT학과/ Assist. Prof. Mongolia Int. Univ.
2011.03: Aizu Univ. (일) 컴퓨터이공학 박사/ Ph.D. in Computer Science and Engineering, Aizu Univ.
대한의용생체공학회 학술위원/ Academic Committee, Korean Society of Medical & Biological Engineering
한국정보통신학회 영문지 편집위원/ Editor, Journal of Information and Communication Convergence Engineering

대한의용생체공학회 초청강연: 생체계측



외안근의 임상적 장력측정을 위한 계측장치
Instrument for quantitative evaluation of extraocular muscle tension

강현규 교수 Prof. Hyunkyoo Kang
건국대학교 메카트로닉스공학과 Department of Mechatronics Engineering, Konkuk University

The eyeball was controlled by the six extraocular muscles (EOM) in vertical, horizontal, clockwise, and counterclockwise direction. When the visual axes of two eyes do not match, the images corresponding to both eyes are not equal. It diagnosed as strabismus. The diagnosis is performed by nine gaze photos, magnetic resonance image (MRI), eye movement test, or alternating prism cover test, which means indirect observations of EOM tension. While direct measuring of EOM tension includes forced duction test (FDT) and force generation test (FGT). Passive and active EOM tensions were measured, respectively. FGT is a test that qualitatively measures the force of a subject to move the eyeball through a swab above the cornea to limit the eye movement. Since the EOM tension was measured by the sense of investigator holding the swab, the results are not objective and quantitative. In this study, an instrument was proposed for FGT. It consists of a sensing unit, a control unit, and an I/O unit. The sensing unit measures a compressive force on the swab and tilting angle using a medical miniature loadcell and a three-axis angle sensor. The control unit transmits the measured data to the laptop using data acquisition board through Bluetooth communication. In I/O unit, measured tension and tilting angles are illustrated in the display, and a foot switch determines the starting and finishing signals.

약력:

건국대학교 메카트로닉스공학과 조교수(2019~), 삼성전기 GTC Principal Engineer(2014~2019)
대한기계학회/한국정밀공학회 정회원, 한국유연인쇄전자학회 공정장비연구이사
Assistant Professor in Dept. of Mechatronics Eng. Konkuk Univ.(2019~)
Principle engineer in Samsung Electro-Mechanics (2014~2019).
KSME/KSPE regular member, KFPE process equipment research director.

대한의용생체공학회 초청강연: 여성과학자



모바일 헬스케어의 새로운 가치 제안
Mobile Healthcare; New Value Proposition

박종애 교수 Prof. Jong Ae Park
서울대학교 전기정보공학부 Department of Electric and Computer Engineering, Seoul National University

The advancements in the mobile health (mHealth) field are becoming promising with the recent technological developments in semiconductors, AI, cloud, and networks, leading to new opportunities and challenges. This talk focuses on mobile health in the context of mobile/wearable devices in the field of digital health. Generally non-invasive sensing signals of a human body can indicate the biometric information based on the analyses of the human body's mechanisms, blood vessels, skin, etc. Such a process requires various non-invasive sensors, signal processing, deep learning algorithms, ultra-low-power SoC technologies, and clinical tests. In short, the resulting derived signals are expressed as meaningful indicators through correlation analysis with known indicators in the medical field.
These indices derived from daily vital signals provide not only the information about the measurement environment and conditions, but also continuous information, which can offer new information different from that of the conventional medical devices in hospitals. With such properties, it is expected that mHealth will be beneficial from social and industrial perspectives. That is, it can reduce the medical disparity through relatively high mobile phone penetration worldwide. Along with active participation of users, vital and daily log data will become major components of the data industries in the era of digital transformation. Therefore, it is important to discover new practicalities of mobile health in the era of technological transitions.

약력:

2022 ~ 현재 서울대학교 전기정보공학부 산학협력교수
2013 ~ 2021 삼성전자 종합기술원 상무, Mobile Healthcare Lab, 랩장
2011 ~ 2014 국가과제 "1nJ/b 초저전력 무선통신 핵심기술개발" 총괄
2006 ~ 2009 삼성전자 종합기술원, Strategy Research Office

대한의용생체공학회 초청강연: 여성과학자



이미지 기반 고관절 골절 레지스트리 자동 생성을 위한 딥 러닝 접근 방식
A Deep Learning Approach to Auto-Create an Image-Based Hip Fracture Registry

전수민 교수 Prof. Soomin Jeon
동아대학교 정보수학과 Department of Information Sciences and Mathematics, Dong-A University

With more than 300,000 patients per year in the US alone, hip fractures are one of the most common injuries occurring in the elderly. The incidence is predicted to rise to six million cases per annum worldwide by 2050. Many fracture registries have been established, serving as tools for quality surveillance and evaluating patient outcomes. Most registries are based on billing and procedural codes, prone to underreporting of cases. Deep learning (DL) is able to interpret radiographic images and assist in fracture detection; we propose to conduct a DL-based approach intended to auto-create a fracture registry, specifically for the hip fracture population.
This semi-supervised DL approach labeled hip fractures with high accuracy. This mitigates the burden of annotations in a large dataset, which is time-consuming and prone to underreporting. The DL approach may prove beneficial for future efforts to auto-create construct registries that outperform current diagnosis and procedural codes. Clinicians and researchers can use the developed DL approach for quality improvement, diagnostic and prognostic research purposes, and building clinical decision support tools.

약력:

2017. 9 ~ 2020. 8 - KAIST 자연과학 연구소 Post-Doc

2018. 3 ~ 2019. 2 - KAIST 산학협력단 글로벌 우수 인재 펠로우십 (공동연구 with ㈜덕인)

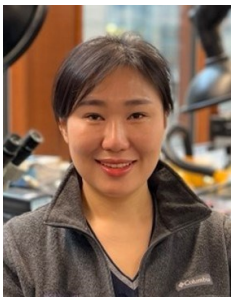
2019. 9 ~ 2020. 8 - KAIST 산학협력단 글로벌 우수 인재 펠로우십 (공동연구 with 주식회사 뷰노)

2020. 9 ~ 2020. 10 - 주식회사 뷰노 연구원

2020. 11 ~ 2022. 8 - 하버드 의대 및 매사추세츠 종합 병원 (Harvard Medical School and Massachusetts General Brigham) Post-Doc

Major research interest: computational mathematics, Medical Imaging

대한의용생체공학회 초청강연: 여성과학자



건강 모니터링을 위한 생체 진동신호 감지
Skin Vibration Signal Detection for Health Monitoring

강윤정 교수 Prof. Youn Joung Kang
제주대학교 해양시스템공학과 Department of Ocean System Engineering, Jeju National University

Swallowing is a complex neuromuscular activity regulated by the autonomic nervous system, however, millions of adults suffer from dysphagia (impaired or difficulty swallowing). Therapeutic treatments for dysphagia are designed to improve the physiology of the swallowing mechanism by training patients to initiate swallows with sufficient frequency and during the expiratory phase of the breathing cycle. This paper introduces a wireless, wearable technology that enables continuous, mechanoacoustic tracking of respiratory activities and swallows through movements and vibratory processes monitored at the skin surface. Here, we focused on the development a wireless skin-interfaced device, the algorithm for detection of the swallowing dynamics with respiratory phase, and application for patient training. Developed a robust device and algorithm that can detect respiratory patterns and swallowing when the user is not only still and stable but also has movements or action tremors due to a disease. The device can continuously monitor and track swallows on a patient afflicted with dysphagia at home, allowing for additional swallow training.

약력:

KAIST 전기및전자공학과; 공학사

KAIST 기계공학과; 공학박사

KAIST, 학생연구원

제주대학교 해양시스템공학과; 공학석사

제주대학교, 연구원

Northwestern University, 박사후연구원

주요 연구 분야: 웨어러블 센서, 데이터 마이닝, 신호처리, 기계학습, 인공지능

Research Interests: Wearable sensor, Data mining, Signal processing, Machine learning, AI (Artificial Intelligence)

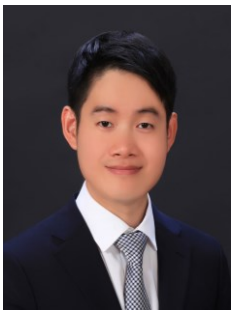


접힘 그래핀 FET를 활용한 의공학 응용
Deformed Graphene Field-Effect Transistor for Biomedical Applications

박인수 교수 Prof. Insu Park
건양대학교 의공학과 Department of Biomedical Engineering, Konyang University, Daejeon, South Korea

Universal sensing platforms for biomolecular analysis using label-free sensing modalities can address critical diagnostic challenges. Electrical field-effect sensors (FET) are an essential class of devices that allow label-free detection of biomolecules by measuring their intrinsic charges. The detection limit of these sensors is determined by the Debye screening of the charges from counter ions in solutions. In this study, we use FETs with a deformed monolayer graphene channel for achieving ultra-sensitive electronic biomolecular detection of various biomolecules. The deformed graphene could exhibit a band-gap, allowing an exponential change in the source-drain current from small numbers of charges. Moreover, the nanoscale deformations can form 'electrical hot spots' in the sensing channel reducing the charge screening at the deformed regions. The performance of devices is experimentally evaluated and optimized by measuring nucleic acids, neurotransmitters, and COVID-19-related genes and proteins with ultra-high sensitivity detection in buffer and human samples.

Bio:
Insu Park is an assistant professor in the Department of Biomedical Engineering at Konyang University since 2022. He received his B.S., M.S. and Ph.D degrees in Biomedical Engineering from Yonsei University in 2018. He completed his postdoctoral training in University of Illinois at Urbana-Champaign in 2021.



고해상도 광인공시각장치의 최신 연구 성과
Recent Advancements in High-Resolution Photonic Retinal Prostheses

엄경식 교수 Prof. Kyungsik Eom
부산대학교 전자공학과 Department of Electronics Engineering, Pusan National University, Pusan, South Korea

Retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, and Stargardt disease are the most common incurable eye diseases associated with outer retinal degeneration leading to blindness. Among the various current trials to cure those diseases including optogenetic stimulation and stem cell therapy, only electrical retinal prosthetics have validated clinical promise. Since most retinal ganglion cells (RGCs) in those diseases remain intact, the cells can convey visual signals to the brain when properly stimulated as in the electrical retinal prosthetics. Yet, electrical prosthetics still suffer from fundamental limitations such as the invasive nature of the device and both the limited number and fixed location of stimulation sites. Here, this study establishes the feasibility of a novel, minimally invasive, high-resolution retinal prosthetics in animal models, based on an emerging neuromodulation approach, nanoparticle-enhanced near-infrared neural stimulation. When a neuron is attached to gold nanorods (AuNRs), near-infrared (NIR) light illumination with a wavelength matching the nanorod's resonant wavelength was shown to activate the neuron via photothermal effects. Moreover, photovoltaic retinal prostheses have also been developed by using a bidirectional photodiode. In this talk, I will present in-vitro and in-vivo results of plasmonic retinal prostheses and in-vitro results of bidirectional photodiode retinal prostheses.

Bio:
Dr. Kyungsik Eom is currently an assistant professor at the department of electronics engineering at Pusan National University since 2019. He is also an adjunct professor of school of medicine at Pusan National University. Dr. Eom received his B.S. from KAIST majored in electrical and electronics engineering in 2010. He got his M.S. and Ph.D. from Seoul National University from electrical and computer engineering in 2012 and 2016, respectively. Since then, he moved to Providence, RI and had a postdoc train at the Brown University where he focused on building photonic retinal prosthesis using plasmonic gold nanoparticles. His currently research topic include neuromodulation techniques especially using magnetics (transcranial magnetic stimulation) and optics, and developing retinal prosthesis using optics.



전기적 인간
Humans as electrical beings

박광석 명예교수 Prof. Kwang Suk Park
서울대학교, Seoul National University, Seoul, South Korea

Humans are electric beings. They are basically managed by the electrical nervous system. Their power, sensing, thinking, and behaviors are accurately controlled temporally and spatially by neuronal electrical pulses. As they are being managed electrically, they can be monitored and manipulated by electrical maneuvers. In the medical domain, many kinds of bioelectrical signals are used to evaluate the functioning of body organs and different methods of electrical stimulations are used to restore body functions. From this perspective, it provides an opportunity for humans can be interfaced as electrical items to the world in the era of a totally connected electrical world just like IoT devices. In this lecture, I like to review the characteristics of humans as electrical beings for the future direction of biomedical engineering progress.

Bio:
Kwang Suk Park is an emeritus professor in the College of Medicine at Seoul National University. He received his bachelor's degree, M.S. and Ph. D degrees in the Department of Electronics Engineering from Seoul National University. His research interests include Nonintrusive Measurement, Biomedical Signal Processing and Analysis, Medical Image Processing, Medical Instrumentation, Ubiquitous Healthcare.

22 대한의용생체공학회
추계학술대회

대한의용생체공학회
의료기기산업학과



대한의용생체공학회: 동국대/연세대/성균관대 의료기기산업학과



국소 전립선암에서 로봇 보조수술의 경제성 분석

The cost effectiveness evaluation of robot assisted radical prostectomy for localized prostate cancer in South Korea

황지우 석사과정 Ji Woo Hwang, Master's degree student
동국대학교 의료기기산업학과 Department of Medical Device and Healthcare, Dongguk University

In Korea, the incidence of prostate cancer is the sixth-largest overall cancer rate as of 2019. A radical prostatectomy is used as a treatment for localized prostate cancer. There are three methods of prostatectomy: Open radical prostatectomy(ORP), laparoscopic-assisted radical prostatectomy(LRP), and robotic assisted radical prostatectomy(RARP). ORP and LRP are covered by health insurance, and RARP are undergoing treatment without health insurance. Since the introduction of surgical robots in 2005, there have been several discussions on the application of health insurance, but as a result of economic analysis conducted by NECA in 2014, the transition to health insurance application has failed, and subsequent studies have not been conducted. However, health insurance is applied in countries such as the UK, Japan, and Denmark, and recent overseas literature has argued that RARP is more cost-effective than ORP, LRP. In this study, at a time when no follow-up research is being conducted in Korea, we would like to discuss the possibility of health insurance coverage by conducting an analysis on the economic evaluation of RARP in prostate cancer using the Markov model.

Bio:
Mr. Ji Woo Hwang is studying for master's degree led by professor Sung-Min Kim at the department of medical device industry, Dongguk University since 2022. Mr. Hwang received his B.S. from Dongguk University majored in medical biotechnology. He is currently focusing on the cost evaluation analysis research of medical device, especially on surgical robot at Dongguk University.

대한의용생체공학회 동국대/연세대/성균관대 의료기기산업학과



CT영상 내 자동 간 분할을 위한 Convolution Block Attention Module 기반 U-net

Convolution Block Attention Module-based U-Net for automated segmentation of the liver in CT images

임경윤 석사과정 Kyoung Yoon Lim, Master's degree student
동국대학교 의료기기산업학과 Department of Medical Device and Healthcare, Dongguk University

Liver cancer is one of the most common mortality cancers, and in order to help surgeons diagnose and operate liver lesions, automatic segmentation of the liver is necessary to time-consuming and error-prone. This study aims to propose an attention mechanism-based deep learning model for liver segmentation in CT images. We designed the U-net as a baseline network and used a convolution block attention module (CBAM) to improve the baseline model for the liver segmentation task. The performance of the attention module depends on how it is combined with the baseline model. In this study, we compared the Dice results of the different CBAM-integrated approaches with our U-net model. In addition, to find the optimal loss function in our dataset, we compared the performance results of three different loss functions, including the Binary-crossentropy Loss (BCE), Dice Loss. Comparison experiments results show that CBAM-integrated into the decoder layers with Dice loss function presented the most significant performance of 0.9374 dice coefficient. We visualized the object extent predicted by each network. The qualitative results look better in the order of baseline + CBAM (decoder) > baseline + CBAM (whole) > baseline + CBAM (encoder) > baseline.

Bio:
Mr. Kyoung Yoon Lim is a graduate student (Master course) led by Professor Sung-Min Kim at Dongguk university. He is currently studying in deep learning medical image segmentation at Dongguk University.

대한의용생체공학회 동국대/연세대/성균관대 의료기기산업학과



세포이동에 따른 분화세포를 판별하기 위한 전기주성 분석

Electrotaxis analysis to discriminate the differentiation of cells depending on cell migration

고은정 석사과정 Eun Jeong Go, Master's degree student
연세대학교 의료기기산업학과 Medical Engineering and Management, Yonsei University

Discrimination technique between stem cell and differentiated cell is general used cell labelling method with specific antibodies. Direct electric current (ES) can induce cell polarity, and the cell may induce directional movement of the cell toward the cathode or anode, called electrotaxis. According to cell type, organisms and species, cell migration may show different preference toward either cathodal or anodal electrotaxis during ES. Adipose-derived stem cells (ADSCs) and Human tonsil-derived stem cell (TMSC) have been suggested an important candidate for tissue regeneration due to the relative high proliferation rate and their pluripotency.
In this study, we investigated the different pattern of cell migration of ADSCs, TMSCs and osteogenic cell differentiated from ADSCs, TMSCs using electrotaxis analysis. The migration of cell was determined by optimal cut-off value (Youden's J index). In conclusion, we proposed that homogeneity analysis is essential for the evaluation to different behavior in cell migration.

Bio:
Eun Jeong Go is currently on a master course at medical engineering and management at Yonsei University. she is a member of the cell biocontrol lab and is conducting research in the fields of regenerative medicine and tissue engineering. Her research mainly includes stem cells for cell migration control and evaluation through electrotaxis analysis. Recently, research has been conducted to establish a quality evaluation system between differentiated and undifferentiated cells for quality control of stem cell-based therapy.

대한의용생체공학회 동국대/연세대/성균관대 의료기기산업학과



3세대 좌심실보조장치(LVAD)에 관한 미국 FDA PMA 변경 자료 (Supplement) 비교 분석

Comparative Analysis on FDA PMA Supplement of third generation Left Ventricular Assist Devices

박주민 석사과정 Ju Min Park, Master's degree student
연세대학교 의료기기산업학과 Medical Engineering and Management, Yonsei University

Even a single change after approval of a high-risk medical device can have a significant impact on patients using the product if it occurs, and when a product change occurs, the manufacturer submits the PMA Supplement to the FDA for management. Submitted data is disclosed to the outside, and research on follow-up and tracking of product changes is being conducted using the data. However, there is no in-depth cause analysis of the change because the existing research was conducted as a change analysis study for all product groups, making it difficult to compare similar products and the overall change type, and only the overall change was studied. Therefore, we selected Heart Ware (HW) and Heart Mate3 (HM3) of the 3rd generation Left Ventricular Assist among similar high-risk medical devices, and analyzed and compared the product changes in the Post-Market after approval of the two products. As a result of collecting and analyzing the PMA Supplement of the two published products, HW had a longer event count, regulatory cost, and review period than HM3, and the change interval was much shorter than that of HM3. When the two products were divided into a part with a change in the product itself and a part without a change in the product itself, there was no difference in the change in the product itself, but there was a difference in the part in which there was a change in the product itself. Among them, it was confirmed that many process and raw material changes occurred. This study did not include evaluation of the superiority and inferiority of the two products, and it is judged that it can be used as a basis for evaluating post-market surveillance of high-risk medical devices. It is expected that the degree of activation of the medical device quality management system can be evaluated through these changes.

Bio:
Ju min Park is enrolled in the Department of Medical Device Engineering and Management, Department of Business Administration, Yonsei University, and is currently working as a researcher at Gangnam Severance Orthopedic Surgery. She received her bachelor's degree in medical engineering from Konkuk University, and was trained in walking and falling under Professor Gye rae Tak in the Bio Systems Lab. Currently, Yonsei University's master's lab is receiving education on orthopedic knee parts under Professor Seong Hwan Kim and is conducting research related to this. While in school, he worked as an intern at the Medical Device Review Division of the Ministry of Food and Drug Safety, and the Advanced Medical Equipment Division. I received advanced medical device training under Dr. Chung keun Lee. Currently, he is conducting research in the field of regulatory science from the point of view of the medical device life cycle of left ventricular assist cardiac devices.



국제표준의 의료기기 소프트웨어 공급망 보안 이슈 - SBOM

Challenges of software supply chain for medical device in international cybersecurity regulations - SBOM (software bill of materials)

이인혜 사무국장 In Hye Lee, Executive Secretary

연세대학교 의료기기산업학과 Smart Medical Security Forum

SBOM (software bill of material) is the core of vertical analysis for medical device software in the cybersecurity perspective. It would be inevitable that the focus of cybersecurity moves to the concerns about unsecure 3rd-party resources because the products and software are the sum of components from others. Recently, in the middle of reforming the international regulation, SBOM begins to be recognized as an effective tool for identifying assets, threats, and vulnerabilities of 3rd party software as well as for ensuring supply chain visibility.

Since the security domain of 'supplier relationship' was explicitly defined in ISO/IEC 27002:2013, countermeasures against supplier vulnerabilities have been highlighted in the international cybersecurity regulations such as NIST CSF, FDA guidance and MDR. Revision of ISO/IEC 81001-2-2 which used to be ISO/IEC 80001-2-2 adds a new control, SBOM, and will be published soon. IMDRF is developing the harmonized cybersecurity guidance to SBOM.

It shows that in the near future, SBOM will become an undeniable cybersecurity requirement. Therefore, it is recommended that organizations involved in software of medical devices prepare proactive supplier management plans.

Bio:
Member of ISO TC215 WG4 & JWG7
Member of national committee of ISO TC 215
Member of cybersecurity WG in national committee of IMDRF

대한의용생체공학회: 연세대학교 의료기기산업학과



5 Ways to improve your EU MDR submission now: What do the expert say?

박영철 심사원 Park YoungChol (YC), Auditor
연세대학교 의료기기산업학과, 한국건설생활환경시험연구원

Clinical evaluation requirements have become a major issue in EU Medical Device Regulation(MDR). The clinical evaluation requirements in the MDR mean that the European regulatory landscape has evolved more than before. This change stems from the failure of medical devices to comply with clinical evaluation requirements. European regulators and clinicians recognized that medical devices are on the market without sufficient clinical evidence under previous EU Medical Device Directive(MDD).
The most common MDR technical document findings by notified bodies are from clinical evaluation. Manufacturers are struggling to implement MDR requirements into actual clinical evaluation plans(CEP) and clinical evaluation reports(CER). Notified Bodies are suspicious of CEP and CER without sufficient safety and performance acceptance criteria. From Notified bodies perspective, The Instruction for Use(IFU), CER, and Risk management documentation shall be consistent.

Bio:

학력 (Education)

2021.03. – Present: Yonsei University, Medical Device Engineering and Management, Ph.D
2018.09. – 2020.08.: Yonsei University, Medical Device Engineering and Management, M.S.
2006.03. – 2014.08.: Yonsei University, Biomedical Engineering, B.S.

경력 (Professional Experience)

2019.07. – Present: Korea Conformity Laboratories (KCL)
2014.09. – 2019.07.: Korea Testing Research & Institute (KTR)

대한의용생체공학회: 연세대학교 의료기기산업학과



규제과학전문가를 위한 전략적이고 혁신적인 사고
Strategic and innovative thinking for regulatory affairs professionals

최희영 사원 Hee Yeong Choi, Sawon
지멘스 헬시니어스㈜ Siemens Healthineers Ltd.
연세대학교 의료기기산업학과 Dept. of Medical Device Engineering and Management, Yonsei Univ.

Regulatory affairs professionals sit at a powerful intersection between critical actors and stakeholders required to bring a profitable medical device to market. They have to manage communications and timelines across internal and external actors, set appropriate expectations for all involved, and manage key regulatory gates with global actors such as FDA, MDR and PMDA. The role of regulatory affairs professionals can be seen as tactical, operational and as a functional staff utility for a medical device company and can be highly strategic and influential in medical device development planning, presentation and submissions. This session provides key principles in strategy and practical guidance on how to incorporate strategic thinking in the regulatory role, as well as encouraging internal actors to work together with a strategic and collaborative mindset.

Bio:

Ms. Choi is currently a compliance engineer in RA team at Siemens Healthineers since 2022. She is responsible for electrical safety and EMC testing for ultrasound system and transducers and biocompatibility testing management to meet requirements of international standards. On top of that, she manages laboratory and test equipment including calibration and preventative maintenance. Ms. Choi has a Bachelor's degree in Biomedical Engineering and is taking a graduate course in Medical Device Engineering & Management at Yonsei University. She has experience of clinical study design and industrial policy research in Medical Device Design & Usability Laboratory. Ms. Choi designed clinical study for high-performance patient monitoring system based on artificial intelligence for prediction severe deterioration and endoscopic image analysis artificial intelligence software. Also, she researched on establishing safety regulation management standards for new technology medical device and developing clinical design guidelines for digital therapeutics.

대한의용생체공학회: 연세대학교 의료기기산업학과



디지털 치료기기 개요- 빠르게 성장하는 치료법
Digital Therapeutics (DTx) Introductory Overview of a Fast-Growing Class of Treatment

손지민 석사과정연구원 Ji Min Son, Master's course researcher
연세대학교 의료기기산업학과 Dept. of Medical Device Engineering and Management, Yonsei Univ.

Digital Therapeutics (DTx) is a subcategory of Therapeutics (Tx) in which the administration of the therapy has been digitalized. As the recent spread of COVID-19 has led to a situation in which a surge in patients with depression or patients with chronic diseases has not received proper hospital treatment. Due to this current situation, demand for digital healthcare is increasing and digital therapeutics have attracted worldwide attention. DTx can help drive faster data collection and innovation more cost-effectively than traditional drug therapies. In this study, I investigated the definition and core principles of DTx from the Digital Therapeutics Alliance (DTA) and presented two subcategories with example products. And reviewed the case of Germany which operates a standardized compensation process for DTx in its Statutory Health Insurance (GKV). This study is based on a book titled 'Digital Therapeutics (DTx) Accelerating Success Using Fast Feedback Loops' of Orthogonal™ and a workshop session of the Regulatory Affairs Professionals Society.

Bio:
Jimin Son is currently a master's course researcher at the department of Medical Device Engineering & Management at Yonsei University since 2021. Ms. Son is also a researcher at the Medical Device Design & Usability Laboratory. She received her bachelor's degree at Dongguk University and majored in biomedical engineering. Her current research topics include medical device clinical study design. And also include medical device classification and management systems of domestic and foreign countries

대한의용생체공학회: 연세대학교 의료기기산업학과



RAPS: 국제 규제변화 속의 사이넥스
RAPS: Synex in Global Waves of Healthcare Regulations

정혜경 의료기기 본부장 Rachel Chung, Managing Director / Medical Device Group 1
㈜사이넥스 Synex Consulting Ltd.

RAPS Convergence is the largest and most well-recognized annual gathering of regulatory professionals, scientists, and innovators in the world. Convergence brings together representatives from industry, global regulatory bodies, and research, academic and clinical organizations that are directly involved in managing the regulatory process and aligning science, regulation, and business strategy. Therefore, RAPS Convergence shows key words of healthcare regulatory field each year as representing key trends and innovation in healthcare and its industry.
Synex Consulting Ltd., has been participated RAPS every year and hosted an exhibition booth as only one participant firm from South Korea. We would like to share our experiences from these activities.

Bio:
Ms. Chung has RA/QA and reimbursement experiences in Medical Device Industry since 1994.
She was a member of the first organization of medical device industry group in Korea to correspond Korea Government's regulatory implementation and enforcement for medical devices. She has been participating in various committees, projects and TFTs by MFDS (Ministry of Food and Drug Safety), MOHW (Ministry of Health & Welfare) and HIRA (Health Insurance Review & Assessment Service) as an industry representatives and a key opinion leader.

- ▶ Nov 2017 ~ present : Managing Director, Medical Device Group 1, Synex Consulting Ltd.
- ▶ Jan 2014 ~ Oct 2017 : Director, RA/QA/Market Access, Intuitive Surgical Korea Ltd.
- ▶ Aug 2002 ~ Dec 2013 : Director, RA/QA/Reimbursement, Stryker Korea & ASEAN
- ▶ Dec 1995 ~ Aug 2002 : Regulatory Affairs Supervisor, Zimmer Korea

22 대한의용생체공학회
추계학술대회

대한의용생체공학회 의료규제 Proceedings

시선분석을 통한 소프트웨어 의료기기 화면 구성 탐색연구

박성준[1*], 박은서[1*], 안동휘[1], 류예나[1], 최준희[2], 이정찬[3,4], 이사람[1,5]

서울대학교병원 융합의학과[1], 서울대학교 협동과정 바이오엔지니어링학과[2], 서울대학교 의과대학 의공학교실[3]

서울대학교의학연구원 의용생체공학연구소[4], 서울대학교 의과대학 의학과[5]

A Study on Medical Device Software Screen Configuration through Visual Analysis

SeongJoon Park[1*], EunSeo Park[1*], DongHwi Ahn[1], YeahNa Ryu[1], JunHee Choi[2], JungChan Lee, PhD[3,4], SaRam Lee, PhD[1,5]

Transdisciplinary Dept. of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea[1]

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Seoul, Korea[2]

Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea[3]

Institute of Medical and Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea[4]

Department of Clinical Medical Sciences, College of Medicine, Seoul National University, 03080, Seoul, Republic of Korea[5]

Abstract

The quality and performance of software medical devices are inextricably related to what they are seeing because the usability of software medical devices is defined by how users understand and interact with what is on the screen. Therefore, there is a need for an evaluation method that can assess how the user interacts with the user interface components of the screen. In this study, we used eye-tracking technology to analyze user gaze on the UI of medical image analysis software, and quantitative data were collected accordingly. The gaze analysis was conducted on 5 radiologists using class-2 medical software that estimates and displays breast density, and data such as gaze plots and fixation were collected. Despite the small participant size, the relationship between user preference and gaze data was confirmed, suggesting that the usability evaluation of software medical devices is possible using eye-tracking technology.

1. 연구 배경

최근 4차산업혁명에 기반한 보건의료기술이 발전하면서 첨단기술을 포함한 다양한 종류의 의료기기들이 등장하고 있다. 그 중 독립형 소프트웨어 의료기기(Software as Medical Device, SaMD)의 세계 시장 규모는 매년 약 28.7%의 성장률을 보이고 있어 2023년에는 약 150조원(1100억 달러)을 기록할 것으로 예상된다.

소프트웨어 의료기기의 확산에 따라 사용자의 안전과 효율성을 만족하는 UI(User Interface) 개발이 중요해지고 있으며 사용자가 정보를 제대로 확인하고 이해하는지, 의료기기의 올바른 사용정보가 지원되는 지를 다루는 사용적합성이 제품개발에 중요한 요소로 대두되고 있다. 규제기관에서도 의료기기의 사용적합성 확보를 증명하기 위해 의료기기 사용적합성 규격인 IEC 62366-1:2020을 따르는 제품개발을 요구하고 있다.

아이트래킹은 시선 또는 머리와 연계되어 동공 중심부분(Pupil center)과 각막반사(Corneal reflex)를 인식하여 눈의 움직임을 추적하는 기술로서 시선의 지점 또는 눈(동공)의 움직임을 측정하여 '시선 위치', '주시하는 시간', '주시 순서' 등사용자의 인식과 관련된 정보를 분석할 수 있다.[2] 이러한 기술을 활용하면 설문이나 인터뷰 같은 질적 연구(Qualitative Research)로 얻기 힘든 객관적이고 사용자가 인식할 수 없는 세밀한 데이터 수집 및 분석이 가능하다.

소프트웨어 의료기기 UI의 사용적합성 평가는 설문이나 인터뷰를 통해 얻은 정성적 데이터로 평가를 진행하지만 아이트래킹 기술을 통해 사용자의 시선을 분석하면 객관적이고 정량적인 데이터를 바탕으로 대상 UI에 대한 사용적합성 평가가 가능하다. 본 연구에서는 의료영상분석소프트웨어의 UI에 대하여 아이트래킹 기술을 이용하여 사용자 시선에 대한 정량적인 데이터 수집과 분석을 진행하였다.

2. 연구 방법

■ 실험대상 의료기기 및 사용자

본 연구에 사용된 의료기기는 Mammography 영상을 Deep learning 기법으로 분석하여 유방의 밀도를 추정하고, BI-RADS Category 로 판정결과를 표시하는 2등급 의료영상분석소프트웨어 이다. 대상 의료기기의 분석결과 UI에 대하여 사용자의 시선정보를 획득, 분석 하였으며 개발업체의 서로 다른 UI 4종류(시나리오1) 비교와 타사의 UI 7종류에 대한 비교(시나리오2)로 구분하여 평가를 진행하였다. 연구참여자는 의료영상분석소프트웨어 사용경험이 있는 영상의학과 의사 5명으로 프로필은 표1과 같다.

참여자	유형	나이	성별	경력
P1	영상의학과	34	여	6년
P2	영상의학과	39	여	13년
P3	영상의학과	45	여	20년
P4	영상의학과	31	여	7년
P5	영상의학과	34	여	5년

표 1 연구참여자 프로필

■ 실험절차

실험은 턱 고정 장치와 시점 조정(Calibrate)을 통해 연구대상자의 시선을 보정하였고, 그림 1과 같이 모니터를

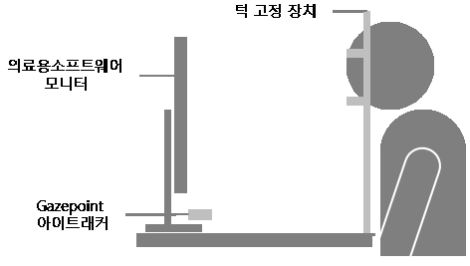


그림 1 아이트래킹 실험 사전 준비

바라보며 진행하였다.

연구참여자에게 2가지 시나리오를 설명 후 실험을 진행하였으며 Mammography UI를 보기 전 사진 간의 영향을 최소화하기 위해 검은 화면을 5초간 응시하는 wash out을 진행하였다. 시선 추적을 위해 Wash Out(5sec) - Mammography UI (15sec) - Wash Out(5sec)의 순서로 반복하여 노출하였다. 이때 그림2와 같이 화면 인식과 이해 구간의 소요시간을 수집하였고 실험 종료 후 사용 경험에 대한 인터뷰를 진행하였다.



그림 2 실험 순서도

■ 데이터 수집 및 분석

본 연구에서는 각 시선 데이터를 분석하기 위해 관심영역(AOI: Area of Interest)을 사용하였으며, Heat Map과 Gaze plot(Scan Path)을 통해 정량적 데이터를 확인하였다. [3] 또한 이미지에서 Patient Information, Breast Information, Grade 세 영역을 관심영역으로 설정하였다. 각 관심영역에서 표 2의 시선 분석 데이터를 수집하였다.

Ave Time to 1st View (Ave TFF) (sec)	AOI영역에 처음 응시가 일어난 평균 시간
Ave fixation duration (sec)	AOI영역에 시점 고정이 일어난 총 시간의 평균
Ave # of fixation	AOI영역에 시점 고정이 일어난 개수
Revisitors	AOI영역에 재방문한 사람의 총 숫자
Revisits	AOI영역에 피험자 한 명의 방문 횟수

표 2 관심영역별 분석 데이터

3. 연구 결과

■ 시나리오 1

모든 피험자가 선호하는 UI는 없었으나, Scale과 Grade 간의 거리가 멀어 인식이 어렵다고 얘기 한 UI_C를 가장 선호하지 않았다. 또한, 표2와 같이 Mammography UI의 인식부터 종료까지 소요된 시간은 이미지 간에 유의미한 차이는 없었으나 선호하지 않은 UI_C의 소요 시간이 제일 길었다. 반면에 UI_D의 경우 소요 시간과 관계없이 기존 제품과 형식이 비슷하여 편하다는 결과를 얻었다.

	Scenario 1			
	A	**B**	**C**	**D**
P1	7.8	6.2	5.2	4.9
P2	6.4	7.3	7.5	11.7
P3	8.2	9	8.6	6.2
P4	4.1	3.9	4.4	3.6
P5	4	5.9	7.3	6.4
평균	6.1	6.46	6.6	6.56

표 3 UI_ A~D 확인 소요 시간

■ 시나리오 2

기존 제품과 비슷한 형식을 갖고 Breast Information의 다양성이 있는 UI_I를 가장 선호했다. 또한 UI_ I의 시선 데이터를 분석한 결과 정보의 중요도대로 시선의 집중이 일어났으며, 응시 시간과 횟수에서 다른 이미지에 비해 낮은 값을 보이므로 피험자가 해당 이미지를 가장 효율적으로 확인함을 알 수 있었다.

이와 대조적으로 Breast image로 인해 불필요한 정보가 많은 UI_H를 가장 선호하지 않았다. 시선 데이터 분석 결과 불필요한 정보(Breast image)에 가장 먼저 시선이 고정되었으며 머무는 시간도 가장 길었다. 또한 총 fixation duration 시간 대비 중요한 정보(Grade)에 시선이 머문 시간이 매우 짧고 세 가지 AOI 중 불필요한 정보에 시선 고정 총 횟수가 가장 많았다.

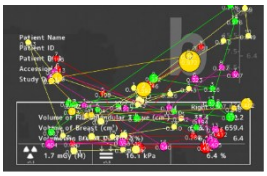


그림 3 UI_I Gaze Plot(Scan Path)

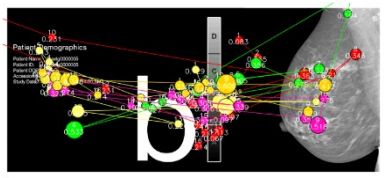


그림 4 UI_H Gaze Plot (Scan Path)

4. 연구 결론

본 연구를 통해 사용자의 선호도와 시선 데이터 간의 상관관계를 확인할 수 있었으며 이는 향후 소프트웨어 의료기기 사용적합성 평가 시 아이트래킹 기술을 활용하여 정량적 평가가 가능함을 시사한다.

5. Acknowledgements

이 연구는 2020년도 산업통상자원부 및 산업기술평가관리원(KEIT) 연구비 지원에 의한 연구임(20011878, 인공지능기반 영상분석 기술을 탑재한 영상진단 의료기기 개발)

6. 참고 문헌

[1] 식품의약품안전평가원, 2020년 신개발 의료기기 전망 분석 보고서, 2020.

[2] Harezlak, Katarzyna, Kasprowski, Pawel. (2018). Application of eye tracking in medicine: A survey, research issues and challenges. *Computerized Medical Imaging and Graphics.* 65, 176-190.

[3] 황미경. 권만우. 박민희. 김치용. (2020). 아이트래킹을 활용한 소주광고 포스터의 시각적 주의에 관한 연구. *멀티미디어학회논문지.* 23(2), 365-375

의료기기 개발 과정에 국제규격 요구사항 적용

최준희[1,2,6], 박은서[3], 류예나[3], 이사람[3,4], 이정찬[5,6*]
서울대학교 대학원 협동과정 바이오엔지니어링 전공[1]
서울대학교 대학원 융합전공, 혁신의과학[2]
서울대학교병원 융합의학과[3]
서울대학교 의과대학 의학과[4]
서울대학교 의과대학 의공학교실[5]
서울대학교병원 의생명연구원 혁신의료기술연구소[6]

Applying the requirements of international standards in the medical device development process

Junhee Choi[1,2,6], Eun Seo Park[3], Yeah Na Ryu[3], Sa Ram Lee[3,4], Jung Chan Lee[5,6*]
1. Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University Graduate School, Seoul 08826, Republic of Korea.
2. Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University Graduate School, Seoul 08826, Republic of Korea.
3. Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea
4. Department of Clinical Medical Sciences, College of Medicine, Seoul National University, 03080, Seoul, Republic of Korea
5. Department of Biomedical Engineering, College of Medicine and Institute of Medical and Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul 03080, Republic of Korea
6. Institute of Innovative Medical Technology, Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea
*ljch@snu.ac.kr

Abstract

In order to ensure the safety, effectiveness, and quality of medical devices, the regulation process defines numerous requirements in the design, development, and manufacturing of medical devices. Such a process is often considered to be strenuous, time-consuming, and costly because it obligates researchers to comply with multiple standards when developing medical devices. To ease the burden of the regulation process on researchers, it is necessary to bring and analyze the related international standards of medical devices and present them in the order of the general development process. In this study, we introduce a step-by-step, easy-to-understand regulatory strategy the requirements of standards are integrated into the general development process. The existing regulation process and standards of medical devices are analyzed and necessary outcomes for each development step are presented accordingly.

1. 연구 배경

의료기기는 인간의 생명과 건강에 큰 영향을 미치기에 그 안전성과 유효성을 확보하는 것이 중요하며, 이를 위해 ISO(International Organization for Standardization: 국제표준화기구)와 IEC(International Electrotechnical Commission: 국제전기기술위원회)는 의료기기와 밀접한 관련이 있는 산업 기술 규격을 발표하여 의료기기 업체로 하여금 의료기기 개발 시 해당 규격을 준수하도록 규제하고 있다. 특히 새로운 기술이 적용된 의료기기가 개발됨에 따라 관련 국제 규격은 지속적으로 발전되어 재개정되고 있으며, 이에 따른 각 나라의 규제당국의 심사기준 및 인허가 절차도 엄격하게 강화되고 있는 추세이다. 국내 의료기기의 심사를 담당하는 식품의약품안전처 역시 새롭게 개정된 국제규격을 인허가 과정에 적용하려는 노력을 보이고 있으며, 특히 2019년 7월 1일부터 의료기기의 품질관리를 의미하는 GMP(Good Manufacturing Practice) 기준에 관련 최신 국제 규격인 ISO13485:2016을 적용했다. [1]

강화된 국제규격을 적용하는 규제당국의 노력은 자국민의 건강과 의료기기 산업의 보호 측면에서는 적절하지만, 국내 의료기기 제조업체의 의료기기 개발 및 인허가 과정에 더 큰 시간적, 비용적 부담이 되며, 특히 다품종 소량생산의 특징으로 영세한 의료기기 업체가 많은 의료기기 산업계가 활성화되는 데 장벽이 되고 있다. 의료기기 개발자들은 개발 과정에 최신 규격을 참고하여 제품의 위험을 관리해야 하며, 제품의 허가를 위해 성능 및 안전성평가 등의 단계를 진행할 때에도 기기와 관련된 규격들을 분석하여 적용해야 한다.

이러한 의료기기 제조업체와 개발자의 부담을 줄이고 보다 효과적인 방법으로 국제규격의 요구사항의 이해를 돕기 위해, 본 연구에서는 의료기기 관련 국제규격을 분석하고 각 규격에서 요구하는 사항들을 일반적인 개발 과정의 순서에 맞춰 통합시키고자 한다.

2.연구 방법

본 연구에서는 의료기기 개발 과정에 적용해야 할 국제규격의 요구사항을 분석하고 일반적인 의료기기 개발 흐름에 통합하기 위해 그림 1과 같은 순서로 연구를 진행했다. 먼저 전기를 사용하는 하드웨어 의료기기를 기준으로 국내 의료기기의 일반적인 인허가 과정의 요구사항을 분석했으며, 의료기기 품질 관리, 위험관리, 전기기계적 안전성, 생물학적 안전성, 사용적합성, 소프트웨어 밸리데이션까지 국내 인허가 과정에 필수적으로 적용되는 기준규격을 분석하여 각 규격의 요구사항과 그 적합성을 판단하는 결과물을 확인했다. 이후, 의료기기 개발 과정에 앞서 분석한 규격의 요구사항을 적용하여 주요 규격 간의 관계와 개발 단계 별 적용되어야 하는 인허가 단계를 흐름도로 정리했다. 마지막으로, 제시된 흐름도에서 각

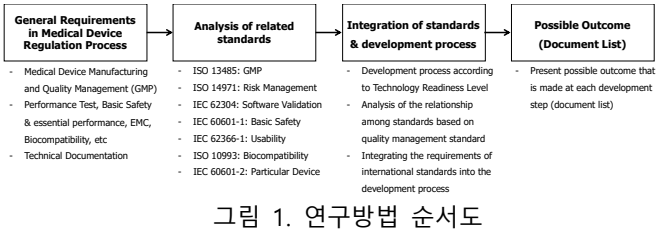


그림 1. 연구방법 순서도

단계가 성공적으로 완료되었을 경우 작성 가능한 결과물(문서)을 제시하여 개발자가 개발 과정 동안 해당 문서들을 추적하고 각 문서 간의 관계를 알 수 있도록 정리했다.

3. 연구 결과

의료기기 전주기 중 개발자는 기술개념 정립, 설계제작, 성능평가, 그리고 안전성평가에 관여하며 해당 단계는 ISO 13485(품질경영시스템)의 7장 제품실현에서 설명하는 절차와 직결된다. ISO13485의 7.1 제품 실현의 기획과 7.3 설계 및 개발에서는 제품 실현의 초기 단계부터 위험관리 프로세스(ISO14971)의 문서화를 요구하고 있으며[2], 제품 설계 단계에서 제품의 전기적, 기계적, 생물학적, 소프트웨어, 사용과 관련된 위해요인을 파악하고 개발 단계에서 추가되는 위해요인을 문서화하여 관리할 것을 요구하고 있다. [3] 의료기기가 갖는 여러 위해요인을 파악하기 위해 관련된 기준규격을 참고할 것을 권고하고 있으며, 이를 포함한 규격 간의 관계는 그림 2와 같이 나타낼 수 있다.

규격의 요구사항이 적용된 기기 개발 단계는 그림 3과 같이 나타낼 수 있다. 의료기기 개발 초기의 기획단계에서 위험관리의 시작으로 위해요인 파악이 수행되며, 이를 위해 IEC60601-1의 안전 요구사항과 IEC 62366-1에서 요구하는 의료기기의 사용 사양 파악이 요구된다. 제품사양이 결정되는 단계에서는 앞서 파악된 위해요인의 평가, 소프트웨어 요구사항, 사용자인터페이스 요구사항이 확정이 요구된다. 이후 시작품 및 시제품이 제작 단계에는 위험관리 단계 중 위험평가와 위험통제가 반복적으로 진행되며, 사용적합성 형성평가와 함께 설계 검토와 검증이 이뤄진다. 마지막으로 설계 완료단계에서는 기기의 사용적합성 총괄평가와 함께 잔여위험을 분석하고 제품의 유효성이 확인된다. 각 규격의 요구사항은 문서로 그 적합성을 판단하므로 각 단계에서 작성 가능한 결과물을 제시한다. (그림4)

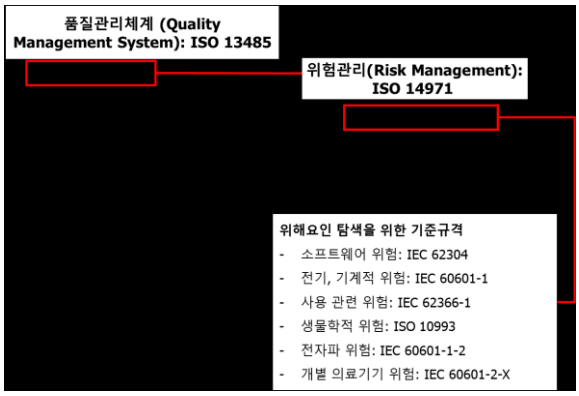


그림 2. ISO13485와 ISO14971의 관계 및 위해요인 관련 규격

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업(HW20C2066)과 산업통상자원부 병원-기업 협력공동사업화기반 수요연계형 기술개발사업(RS-2022-00164539)의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] 식품의약품안전처 고시 제2020-101호, 의료기기 제조 및 품질관리 기준 개정, 2020.10.

[2] ISO13485:2016 medical devices – Quality management systems Requirements for regulatory purpose

[3] ISO 14971:2019 Medical devices — Application of risk management to medical devices.

[5] IEC 60601-1:2005/AMD1:2012, Medical electrical equipment – Part 1: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral standard: Usability

[6] IEC 62366-1:2015+AMD1:2020 CSV Medical devices — Part 1: Application of usability engineering to medical devices — Technical Corrigendum 1.

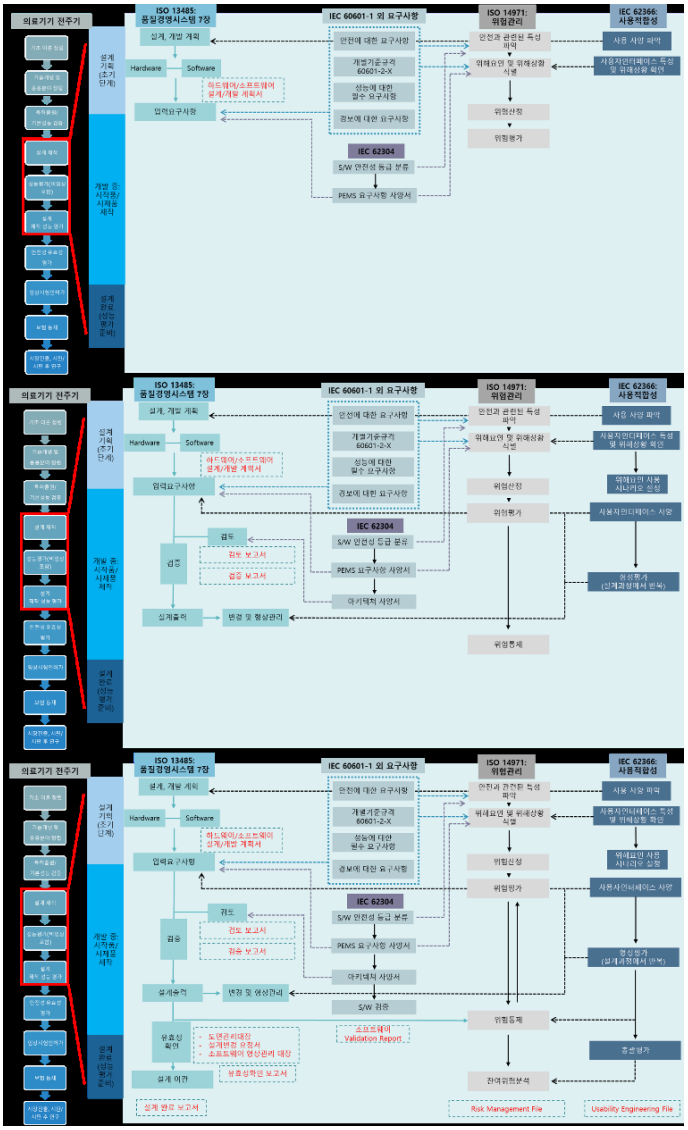


그림 3. 의료기기기 개발 단계에 따른 규격의 요구사항

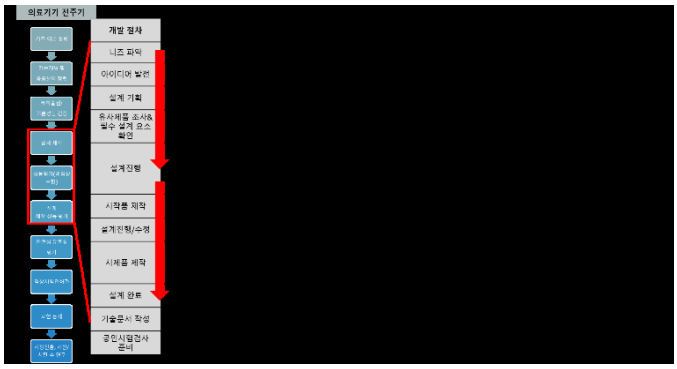


그림 4. 각 개발 단계의 예상되는 결과물 및 참고자료

22 대한의용생체공학회
추계학술대회

대한의용생체공학회 뇌-컴퓨터인터페이스 Proceedings

전이학습을 이용한 뇌파 기반 뇌-컴퓨터 인터페이스 기술

임창환[1*]

한양대학교 바이오메디컬공학전공[1]

Transfer Learning for EEG-based Brain-Computer Interfaces

Chang-Hwan Im[1*]

[1]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

[*]ich@hanyag.ac.kr

Abstract

Transfer learning is a recent deep learning technology that can transfer a neural network model trained for a specific domain to different domains. Although transfer learning methods have been actively applied to various applications of deep learning, they have not yet been widely applied to EEG-based brain-computer interfaces (BCIs). In this talk, the author introduces two recent studies that proposed new transfer learning methods to enhance the performance of EEG-based BCIs. In the first study, neural style transfer technique was applied for the signal-to-signal transfer of EEG signals. In the second study, a new subject-independent classifier model based on the continuously indexed domain generalization (CIDG) was applied to an EEG analysis for classifying human emotional states.

1. 연구 배경

뇌-컴퓨터 인터페이스(brain-computer interfaces; BCI)는 뇌파 등의 신경신호를 해독하여 개인의 의도나 뇌 상태 등을 추정하는 기술을 통칭한다. 최근 뇌파를 기반으로 하는 BCI의 성능을 향상시키기 위해 다양한 형태의 딥러닝(deep learning) 방식이 시도되고 있으나 대부분 개인별로 사전에 수집된 학습 데이터셋을 이용하여 subject-dependent 분류를 수행하는 제한적인 응용에만 머물고 있는 실정이다.

한편 다양한 딥러닝의 응용 분야에서 전이학습(transfer learning)을 활용하여 정확도를 향상시키거나 제한된 데이터에서 높은 성능을 확보한 연구 결과들이 발표되고 있으나 최근 들어서야 제한적으로 딥러닝 기술이 적용되기 시작한 뇌파 기반 BCI 분야에서는 전이학습이 적용된 사례가 거의 없었다.

그간 본 연구팀에서는 지속적으로 전이학습 기술을 BCI에 적용하기 위한 노력을 경주해 왔는데, 최근 본 연구팀에서 전이학습에 기반을 둔 뇌파 기반 BCI 연구 성과가 다수 도출되었기에 본 학회를 통해 그 결과물을 공유하고자 한다.

2. StarGAN에 기반한 신호대신호 변환 기술

정상상태시각유발전위(SSVEP) 기반 BCI는 사용자가 주기적으로 변하는 시각자극을 응시할 때 시각피질에서 발생하는 SSVEP 반응을 활용하는 BCI 방식으로서 크게 사용자로부터 사전에 측정한 SSVEP 데이터를 활용하는 '훈련 기반 방식'과 인위적으로 생성한 SSVEP 템플릿을 활용하는 '비훈련 기반 방식'으로 나눌 수 있다. 이 중에서 비훈련 기반 방식은 실제 BCI 시스템 사용 이전에 훈련용 데이터를 획득할 필요가 없으므로 실용성이 높으나 훈련 기반 방식에 비해 정확도가 떨어지는 문제가 있다. 반대로 훈련 기반 방식은 높은 정확도와 정보전달률(ITR)을 가지지만 매 실험 때마다 영점조정을 위한 데이터 수집이 필요하다는 점에서 실용성이 많이 떨어진다는 평가를 받고 있다.

본 연구에서는 16초의 짧은 휴식상태 뇌파(resting EEG)에, 영상 사이의 신경 스타일 전이(neural style transfer)를 위해 제안된 StarGAN v2 알고리즘을 최초로 적용하여 개별 피험자의 훈련용 SSVEP 데이터를 생성하는 데 성공했다. 이미지에서 이미지로 변환을 수행하는 기존의 StarGAN v2 모델과는 다르게 본 연구에서는 신호에서 다른 신호로의 전이를 위해 2차원인 모델층을 모두 1차원으로 변경하였다. 모델은 생성기 (generator, G), 매핑 네트워크 (mapping network, F), 스타일 인코더 (style encoder, E), 분류기 (discriminator, D)의 총 4개의 네트워크로 구성되어 있으며 훈련 과정은 그림 1과 같이 진행됐다.

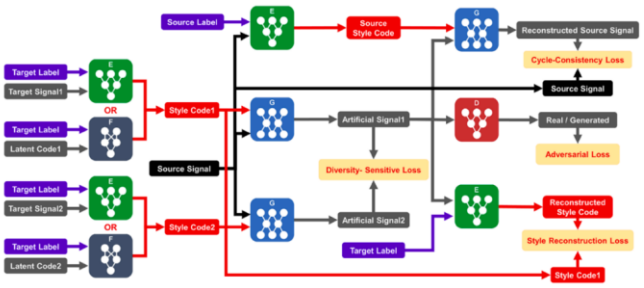


그림 1. StarGAN 모델 훈련 과정

제안된 알고리즘을 적용하여 생성한 인공 SSVEP 신호를 훈련 데이터로 사용한 combined-ECCA 알고리즘과 비훈련 방식 알고리즘 중 가장 대표적인 FBCCA의 정확도 및 ITR을 비교한 결과 4 클래스 분류 문제에서 모든 윈도우 크기에 대해 정확도 및 ITR이 유의미하게 상승하는 결과를 확인할 수 있었다. 무엇보다 15초 내외의 짧은 휴식상태 뇌파만으로 최소 2-3분 이상 소요되는 훈련 기반 방식과 동등한 수준의 정확도 및 ITR을 획득할 수 있어 SSVEP 기반 BCI의 실용성과 성능을 높이는 데 크게 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구에 대한 상세한 내용은 최근 출간된 논문[1]을 참고하기 바란다.

3. CIDG에 기반한 subject-independent 감정 분류 기술

감정 인식은 인간-기계 인터랙션 분야와 일상 헬스케어 분야에서 매우 중요한 주제 중 하나로 떠오르고 있다. 최근 뇌파를 분석하여 개인의 감정을 추정하는 연구가 활발히 진행되고 있는데, 뇌파의 큰 개인차로 인해서 실용적인 subject-independent한 감정 분류는 쉽지 않은 상황이다. 전이 학습

의 일종인 도메인 적응 기술은 이러한 문제점을 해결하기 위한 가능성을 보여주었지만 도메인 적응 기술 자체도 테스트 데이터 일부를 필요로 하므로 엄밀히 말해 subject-independent한 감정분류라고 보기 어렵다. 본 연구에서는 테스트 데이터를 전혀 활용하지 않는, 완전한 subject-independent한 감정분류 BCI 시스템을 구현하기 위해서 도메인 적응 기술에서 활용되는 continuously indexed domain generalization (CIDG) 기술에 기반한 새로운 딥러닝 분류 알고리즘을 제안하였다.

감정 분류를 위한 데이터는 본 연구팀에서 직접 수집한, 68명을 대상으로 한 감정 뇌파 데이터베이스(male: 38, female: 30, age: 26.51 ± 2.28 years)를 활용하였다. 4가지의 서로 다른 감정 카테고리(high valence/high arousal, low valence/high arousal, low valence/low arousal, and high valence/low arousal)로 구성된 8개의 감정 유발 비디오를 보여주며 뇌파를 측정하였다. 필터링한 뇌파 데이터는 우선 CIDG에 기반한 새로운 딥러닝 구조(그림 2)에 추가적인 전처리 없이 적용됐다. 이 외에도 비교를 위해 전통적인 기계학습 기법들인 SVM과 LDA를 적용했다. 정확도 확인을 위해서는 leave-one-subject-out cross-validation 방식이 사용됐다.

감정가(valence) 분류에서는 제안된 방식이 0.825 ± 0.124의 정확도를 보여주었으며 전통적인 기계학습 방식은 이보다 훨씬 낮은 0.590 ± 0.152 (SVM), 0.603 ± 0.145 (LDA)의 정확도를 나타냈다. 각성가(arousal)의 분류에서는 제안된 방식이 0.813 ± 0.167의 정확도를 보인데 비해 전통적인 기계학습 방식은 0.638 ± 0.153 (SVM), and 0.645 ± 0.161 (LDA)의 정확도를 나타내는 데 그쳤다. 본 연구 결과물은 현재 학술지 심사 중에 있으므로 상세한 결과는 학회에서 공유하도록 한다.

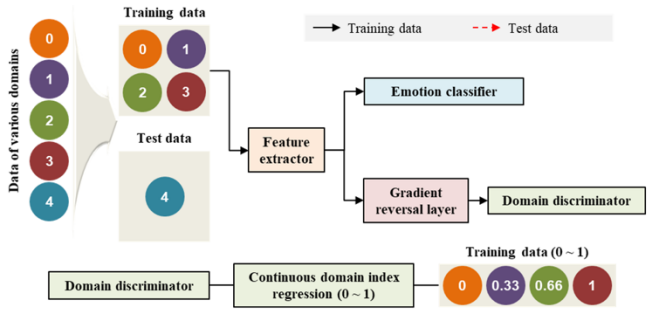


그림 2. CIDG 기반 분류기의 개념도

4. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기술진흥센터의 지원을 받아 수행된 연구임 (2017-0-00432, 생각만으로 실생활 기기 및 AR/VR 디바이스를 제어하는 비침습 BCI 통합 뇌인지컴퓨팅 SW 플랫폼 기술 개발)

5.참고 문헌

[1] Jinuk Kwon and Chang-Hwan Im, “Novel Signal-to-Signal Translation Method Based on StarGAN to Generate Artificial EEG for SSVEP-Based Brain-Computer Interfaces," Expert Systems With Applications, vol. 203, Art.No. 117574, 2022.

안구전도 기반 눈 깜빡임 검출을 통한 정상상태 시각 유발전위 기반 뇌-컴퓨터 인터페이스 기술의 멀티 타깃 분류 성능 향상

김청운[1], 김예성[1], 임창환[1,2*]
한양대학교 융합전자공학과[1]
한양대학교 생체공학과[2]

Improved multi-target classification performance of SSVEP-based brain-computer interfaces using electrooculogram-based eye blink detection

Cheong-Un Kim[1], Ye-Sung Kim[1], and Chang-Hwan Im[1, 2*]
[1]Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea
[2]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea
*ich@hanyag.ac.kr

Abstract

Steady-state visual evoked potential (SSVEP)-based brain-computer interface (BCI) is a technique that uses EEG induced by temporally changing visual stimuli to determine user's intentions. Although it has a several advantages, including a little training requirement and a high information transfer rate (ITR), there is an intrinsic limitation in that a large number of SSVEP-inducing stimuli cannot be simultaneously employed due to several constraints in the minimum size of the visual stimuli and available stimulation frequencies. In this study, we propose a new hybrid-BCI system that incorporate eye blink information into the conventional SSVEP-BCI system. The proposed system classifies eight targets using only four stimuli at a single trial by identifying whether an eye blink is recorded in electrooculogram (EOG) during the stimulation period. As a result, the classification accuracy and ITR for the data length of 2.5 sec were reported to be 85.2% and 48.4 bits/min, respectively, which were significantly higher than those of the conventional 2-step SSVEP-BCI system to classify eight targets.

1. 연구 배경

뇌-컴퓨터 인터페이스(brain-computer interface; BCI)는 뇌에서 활동하는 뉴런의 신호를 측정한 뒤 이를 디지털 신호로 변환, 신호처리 과정을 통해 사용자의 의도를 분류하는 기술을 통칭한다. BCI는 주로 뇌파(electroencephalogram; EEG) 등을 이용하여 별도의 움직임 없이 자신의 의사를 기계 명령으로 전달하는 인터페이스 기능을 수행할 수 있으며 이는 선천적 또는 후천적 요인들로 인하여 뇌-신경계 손상을 입은 환자에게 외부 세계와의 소통의 창을 제공할 수 있다.

이러한 BCI의 구현을 위해 정상상태 시각 유발전위(steady-state visually evoked potentials; SSVEP) 신호를 이용한 BCI 패러다임이 주목받고 있다. SSVEP 신호는 일정한 주파수로 깜박이는 시각자극을 응시할 때 뇌 후두엽의 시각피질에서 발생하는 신호이며 이를 주파수 스펙트럼 분석하면 응시한 자극의 주파수 및 배수 성분에서 높은 amplitude를 관찰할 수 있다. SSVEP 기반 BCI는 별도의 훈련시간이 필요 없으며 자극을 반복하여 제시해야하는 P300 기반 BCI에 비해 높은 정보 전달율(information transfer rate; ITR)을 보인다.

SSVEP 기반 BCI 기술에서 사용하는 시각자극물은 분류되는 명령과 일대일로 매칭된다. 하지만 시각 자극물의 크기 및 배치에 의한 시인성 저하 등의 이유로 다수의 자극물을 사용할 수 없으며 사용가능한 자극물의 주파수는 모니터의 재생률(refresh rate)에 의해 제한된다. 이러한 단점을 극복하기 위해 시각 자극물을 카테고리화 한 뒤 두 단계에 걸쳐 사용자 의도를 분류하는 방식도 소개되었지만 이는 기존 SSVEP-BCI에 비해 의도 분류 당 걸리는 시간이 두 배가 된다는 단점이 있다[1].

본 연구에서는 안구전도(electroencephalogram; EOG)신호와 SSVEP 신호를 동시에 측정한 뒤 눈 깜빡임 유/무 검출을 통해 사용자의 의도를 분류하는 hybrid-BCI 시스템을 제안한다. 제안한 시스템은 총 4개의 시각 자극물을 사용하여 눈 깜빡임이 없는 경우 및 눈 깜빡임이 있는 경우에 따라 8가지 명령으로 분류할 수 있다 (그림 1).

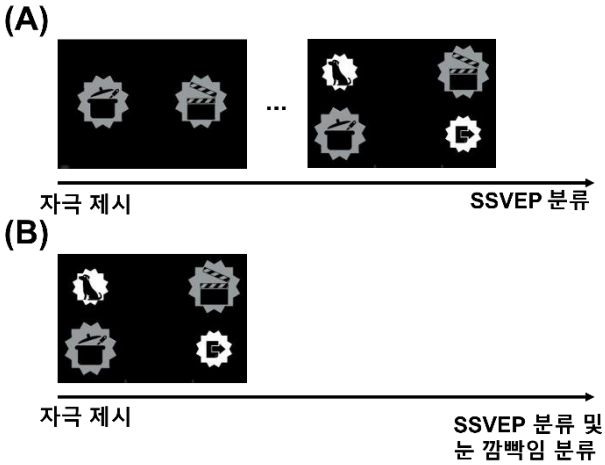


그림 1. 실험 패러다임 예시 (A) 두 단계에 걸친 SSVEP 분류 방식, (B) SSVEP 분류 및 눈 깜박임 검출 후 분류 방식

2.연구 방법

뇌-신경계 손상이 없는 정상 시력을 가진 피험자 총 15명을 모집하여 다음의 두 가지 SSVEP 기반 BCI 시스템의 성능을 비교하였다.

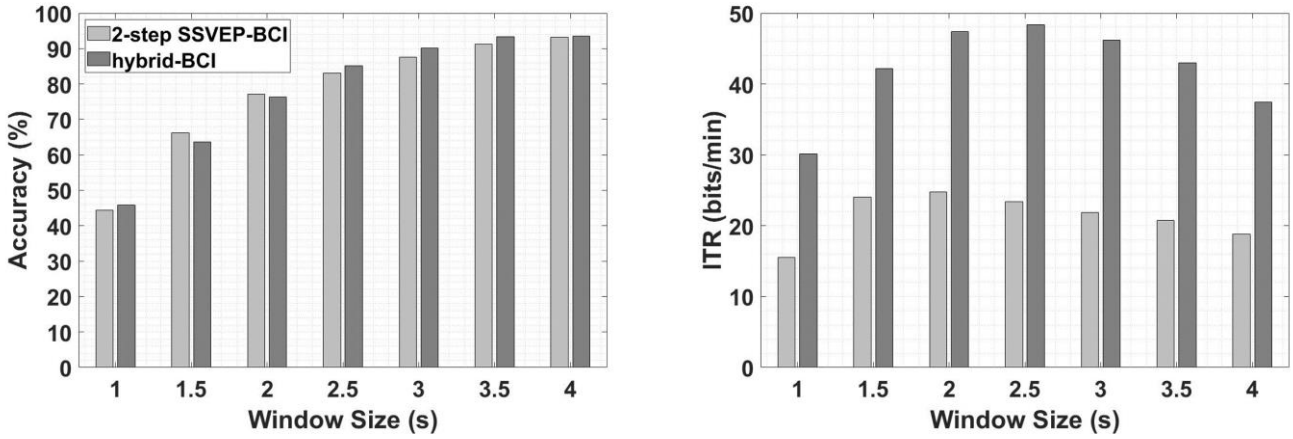


그림 1. 2-step SSVEP-BCI 시스템 및 제안한 hybrid-BCI 시스템의 성능 비교 결과

1. 2-step SSVEP-BCI 시스템: 두 단계에 걸친 SSVEP 분류 후 명령 선택 (그림 1 – A)
2. hybrid-BCI 시스템: SSVEP 분류 및 눈 깜빡임 검출 후 명령 선택 (그림 1 – B)

실험은 que-guide 형식으로 진행하였으며 시각 자극물은 LCD 모니터를 통해 제시되었다. 피험자는 모니터로부터 70cm 거리에 편안한 자세로 앉아 지정된 자극을 응시하였다. 피험자가 응시해야 할 자극물은 무작위 순서로 3초간 제시된 후 4초간 깜박였으며 자극 제시 시점에 알림음을 들려주었다. 각 자극 당 5회씩 반복하여 수행하였다.

2-step SSVEP-BCI 방식의 실험은 피험자의 피로도를 고려하여 총 네 개의 세션으로 나누어 각 세션마다 충분히 휴식한 뒤 실험을 수행하였다. hybrid-BCI 방식의 실험은 총 두 세션으로 나누어 수행하였으며 그 중 한 세션에서는 알림음을 듣고 눈을 한 번 깜박인 후 자극을 응시하도록 지시하였다.

실험에 사용한 자극물은 모두 star 형태의 grow-shrink stimulus 자극을 사용하였으며 자극물의 주파수는 6.67, 7.5. 8.57, 10Hz로 설계하였다. 2-step SSVEP-BCI 시스템에서는 두 개의 의도 분류 후 네 개의 의도분류를 수행하였으며 첫 번째 단계에서 사용한 자극물은 8.57, 10Hz의 주파수를 가진다.

10-20 전극배치법에 따라 O1, Oz, O2, Cz 영역에 전극을 부착하여 EEG 데이터를 측정했으며 왼쪽 눈 상, 하에 두 개의 전극을 붙여 EOG 데이터를 측정하였다. 측정된 데이터는 모두 BioSemi Active Two System을 이용하여 2048Hz로 샘플링 되었다.

데이터 전처리는 MATLAB 내장함수 filtfilt()를 사용하였으며 2-54Hz의 차단 주파수를 갖는 밴드패스 필터를 적용하였다. 눈 깜박임 검출은 multiple-window summation of derivates within a window(MSDW) 알고리즘을 사용하였으며[2] SSVEP 분류는 extended multivariate synchronization index(EMSI) 알고리즘을 사용하였다[3].

자극물 제작은 Unity 프로그램을 사용하였으며 신호 처리 및 분류는 MATLAB 사용자 스크립트를 사용하였다.

3. 연구 결과

그림 2는 데이터 길이(window size)에 따른 정확도 및 ITR 측면에서 시스템의 성능을 비교한 결과이다. 실험 결과 2.5초 이상의 데이터 길이에서 제안한 hybrid-BCI 시스템의 정확도 및 ITR이 2-step SSVEP-BCI 시스템에 비해 높게 나타났으며 2.5초 데이터 길이에서 가장 큰 차이를 보였다. 2.5초 데이터 길이에서 제안된 방법의 정확도 및 ITR이 각각 85.2%, 48.4bits/min으로 기존의 두 단계에 걸친 사용자 의도 분류 시스템의 성능(83.0%, 23.4bits/min)보다 높게 나타났다.

눈 깜박임 신호는 뇌파 신호에 비해 상대적으로 크기가 크며 짧은 시간안에 분류할 수 있다는 특징이 있다. 이러한 특징을 이용하여 종래의 기술들은 눈 깜박임 신호를 SSVEP-BCI 시스템의 분류 결과 확인용으로 사용하거나 시스템의 시작/끝을 알리는 신호로 사용해왔다[4]. 본 연구는 눈 깜박임이 포함된 SSVEP 데이터를 이용하여 분류 가능한 명령 개수를 늘리며 높은 ITR을 기대할 수 있는 새로운 -BCI 시스템을 제안했다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기술진흥센터의 지원을 받아 수행된 연구임 (2017-0-00432, 생각만으로 실생활 기기 및 AR/VR 디바이스를 제어하는 비침습 BCI 통합 뇌인지컴퓨팅 SW 플랫폼 기술 개발)

5.참고 문헌

[1] Kick, C., & Volosyak, I. (2014, August). Evaluation of different spelling layouts for SSVEP based BCIs. In 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (pp. 1634-1637). IEEE.

[2] Chang, W. D., Lim, J. H., & Im, C. H. (2016). An unsupervised eye blink artifact detection method for real-time electroencephalogram processing. Physiological measurement, 37(3), 401.

[3] Zhang, Y., Guo, D., Yao, D., & Xu, P. (2017). The extension of multivariate synchronization index method for SSVEP-based BCI. Neurocomputing, 269, 226-231.

[4] Zhu, Y., Li, Y., Lu, J., & Li, P. (2020). A hybrid BCI based on SSVEP and EOG for robotic arm control. Frontiers in Neurorobotics, 14, 583641.

귀 주변에서 획득된 뇌파 신호를 사용한 합성곱 신경망 기반 안구 상태 분류

한창희

공주대학교 인공지능학부

Classification of Eye States Based on Convolutional Neural Network Using Ear-EEG

Chang-Hee Han

Department of Artificial Intelligence, Kongju National University, Korea

changheehan@kongju.ac.kr

Abstract

Recent studies have proven the feasibility of EEG measured around or inside the ear, called ear-EEG, on the development of practical EEG-based brain applications due to its convenient EEG measurement as compared to traditional scalp-EEG. However, ear-EEG-based applications have shown relatively low classification performance as compared to that of scalp-EEG-based applications. In this study, we investigated the feasibility of using a deep learning algorithm based on convolutional neural network to improve classification performance of an ear-EEG application. The experimental results validated that a CNN model can be effectively employed to enhance the performance of ear-EEG-based applications.

1. 연구 배경

뇌파(Electroencephalography, EEG)는 두피 표면에서 전극을 통해 뇌의 전기적 활동을 비침습적으로 측정하는 방법이다. 뇌파는 수면장애, 정신질환, 뇌전증과 같은 환자들을 위한 임상적인 활용 이외에도, 최근에는 정상인을 대상으로 하는 다양한 뇌파 기반 어플리케이션들이 개발되고 있다. 뇌파 측정은 전도성 젤을 두피 표면에 도포하고 피험자의 머리에 캡을 착용한 후 다수의 전극을 사용하여 뇌파 신호를 측정한다. 이러한 일반적인 뇌파 측정 방법의 경우 피험자의 머리를 감아야 하는 등 사용상에 편의성이 떨어지는 문제점이 있다.

이러한 한계점을 극복하기 위하여 귀 주변에서 측정되는 뇌파 신호를 이용하는 귀 뇌파(Ear-EEG) 기반의 시스템들이 개발되고 있다 [1]. 귀 뇌파 기반 시스템들의 경우 두피 위에서 뇌파 신호를 측정하지 않으므로 뇌파 측정 후 머리를 감을 필요가 없으며, 두피 뇌파와 비교하여 상대적으로 적은 수의 전극을 활용하여 뇌파 측정의 편의성을 극대화한다. 하지만 귀 주변에서 뇌파 신호를 측정하는 경우 뇌로부터 거리가 상대적으로 멀리 떨어져 있어서 두피 표면에서 뇌파 신호를 측정하는 경우와 비교하여 상대적으로 낮은 신호 대 잡음비(Signal to noise ratio, SNR)를 보이며 이로 인하여 낮은 분류 정확도를 보이는 문제점이 있다.

본 연구에서는 귀 뇌파 기반 시스템들의 낮은 분류 정확도 문제점을 극복하기 위하여 합성곱 신경망(Convolutional neural network, CNN) 기반의 딥러닝 알고리즘을 활용하는 가능성을 평가했다. 해당 연구에서 제안하는 시스템은 폐안과 개안의 두 가지 안구 상태를 CNN 알고리즘을 활용하여 분류한다.

2.연구 방법

총 30명의 피험자가 본 연구에 참여했다. 총 6개의 Ag/AgCl 전극을 사용하여 왼쪽과 오른쪽 귀 주변에서 뇌파 신호를 측정했다 (왼쪽 귀 3개 전극, 오른쪽 귀 3개 전극 사용). 귀-뇌파(Ear-EEG)와 두피-뇌파(Scalp-EEG)의 성능을 비교하기 위하여 33개의 Ag/AgCl 전극을 사용하여 표준 국제 10-20 시스템을 기반으로

FP1, FP2, AF3, AF4, Fz, F5, F6, FC1, FC2, FC5, FC6, Cz, C3, C4, T7, T8, CP1, CP2, CP5, CP6, Pz, P3, P4, P7, P8, POz, PO3, PO4, PO7, PO8, Oz, O1, and O2에서 두피-뇌파 신호를 측정했다. 각 피험자는 개안과 폐안을 각각 10초씩 연속해서 수행하도록 지시 받았으며, 각 작업을 수행하는 동안 귀-뇌파와 두피-뇌파를 동시에 측정했다. 개안과 폐안은 각각 30회씩 반복 수행되었다. 분류 성능의 측정-재측정 안정성(test-retest reliability) 평가를 위해 각 피험자는 동일한 실험을 서로 다른 날에 2회 반복 수행했다.

측정된 뇌파 데이터는 귀-뇌파와 두피-뇌파의 성능 비교를 위해 총 4개의 영역(Region of Interest, ROI)으로 나뉘었다(Ear: R1, R2, R3, L1, L2, L3; Central: FC1, FC2, FC5, FC6, C3, C4; Temporal: T7, T8, CP5, CP6, P7, P8; Occipital: POz, PO3, PO4, Oz, O1, O2). 뇌파 신호에 포함된 잡음은 Common Average Reference (CAR), Zero-phase Butterworth filter, automatic EOG artifact correction 방법을 사용하여 처리되었다.

합성곱 신경망 기반 딥러닝 알고리즘을 활용하여 귀-뇌파 신호의 분류 성능이 향상될 수 있는지 확인하기 위하여 기존 뇌파 연구에서 폭넓게 활용되고 있는 합성곱 신경망 모델들(EEGNet, deep ConvNet, shallow FBCSPNet)을 활용하여 분류 성능을 확인하였다 [2]. 이러한, 합성곱 신경망을 사용하는 모델들의 분류 성능은 기존 뇌파 연구에서 활용되는 일반적인 기계학습 분류기들(Linear discriminant analysis, quadratic discriminant analysis, logistic regression, regularized LDA)과의 분류 정확도와 비교되었다. 위 과정을 통해 획득된 가장 높은 분류 성능을 보이는 귀-뇌파 분류 방법과 동일한 방법을 사용하는 두피-뇌파와의 분류 성능을 비교하여 최종적으로 귀-뇌파를 사용하는 합성곱 신경망 기반 딥러닝 알고리즘의 분류 성능을 최종 검증했다.

추가적으로, 귀-뇌파를 사용하는 합성곱 신경망 기반 딥러닝 알고리즘의 온라인 성능을 시뮬레이션하기 위하여 pseudo-online simulation 방법을 사용하였으며 [3], 온라인 시뮬레이션 성능을 평가하기 위해 true positive rate (TPR), false positive rate (FPR), eyes-closed detection time (EDT), information transfer rate (ITR)을 각각 계산했다.

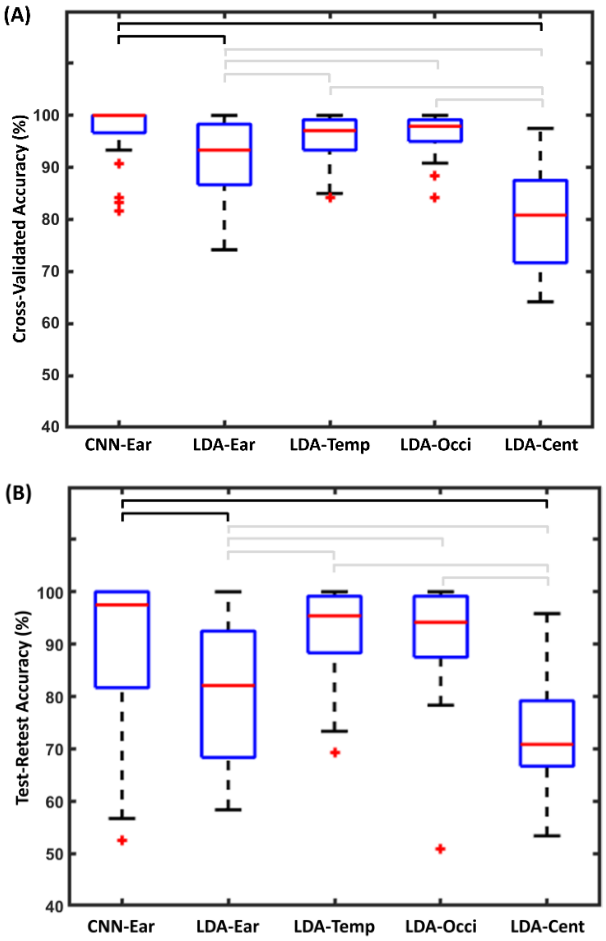


그림 1. 각 ROI 별 교차 검증 분류 정확도(A)와 측정-재측정 분류 정확도(B) 비교 결과 (CNN-Ear: 귀-뇌파 기반 CNN 분류 정확도; LDA-Ear: 귀-뇌파 기반 LDA 분류 정확도; LDA-Temp: 측두엽 두피-뇌파 기반 LDA 분류 정확도; LDA-Occi: 후두엽 두피-뇌 기반 LDA 분류 정확도)

3. 연구 결과

그림 1(A)와 (B)는 4개의 ROI 영역 별로 CNN, LDA 분류 방법을 사용해서 획득된 교차 검증 분류 정확도와 측정-재측정 정확도를 보여준다. Shallow FBCSPNet과 LDA 방법이 딥러닝 모델들과 기존 분류기들 중에서 각각 가장 우수한 분류 성능을 보였으며, 해당 연구 결과에서는 각각을 CNN과 LDA로 명명한다. 그림 1에서 확인할 수 있듯이 CNN-Ear의 경우 96.92%의 교차 검증 정확도와 90.81%의 측정-재측정 정확도가 획득되었으며, 이는 LDA-Ear의 91.22%의 교차 검증 정확도와 80.44%의 측정-재측정 정확도와 비교하여 유의미하게 높았다. 또한, CNN-Ear의 교차 검증 정확도 및 측정-재측정 정확도는 두피-뇌파의 분류 정확도들과 비교하였을 때, LDA-Cent 보다는 유의미하게 높았으며, LDA-Occi 및 LDA-Temp와는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 이러한 분류 결과는 CNN 기반 딥러닝 알고리즘을 활용하는 경우 귀-뇌파의 분류 성능을 두피-뇌파와 유사하게 유의미하게 향상시킬 수 있음을 확인할 수 있다.

CNN 기반 귀-뇌파의 온라인 성능을 평가하기 위하여 TPR, FPR, EDT, ITR의 값을 각각 계산하였으며 TPR 93%, FPR 0.29 FPs/min, EDT 2.35초, ITR 21.86 bits/min의 값들이 획득되었다. 이러한 값들은 귀-뇌파와 CNN 알고리즘을 활용하여 폐안과 개안을 실시간으로 분류하는 경우 매우 높은 성능으로 온라인 시스템을 개발할 수 있다는 가능성을 보여주는 결과이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음 (NRF-2021R1F1A1049613).

5.참고 문헌

[1] S.-I. Choi, C.-H. Han, G.-Y. Choi, J Shin, K.-S. Song, C.-I. Im, and H.-J. Hwang. "On the feasibility of using an Ear-EEG to develop an endogenous brain-computer interface." *Sensors*, Vol 18(9), No.2856, 2018

[2] R.T. Schirrmeister, J.T. Springenberg, L.D.J. Fiederer, M. Glasstetter, K. Eggensperger, M. Tangermann, F. Hutter, W. Burgard, and T. Ball, "Deep learning with convolutional neural networks for EEG decoding and visualization," *Human Brain Mapping*, Vol. 38, pp. 5391-5420, 2017.

[3] C.-H. Han, K.-R. Müller, and H.-J. Hwang, "Enhanced Performance of a Brain Switch by Simultaneous Use of EEG and NIRS Data for Asynchronous Brain-Computer Interface," *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, Vol 28(10) pp. 2102-2112, 2020.

22 대한의용생체공학회
추계학술대회

Ansys Technology: 컴퓨터 모델링과 시뮬레이션

의료 산업에서 컴퓨터 시뮬레이션(CM&S) 기술의 활용 가치와 필요성

나혜령
㈜태성에스엔이

The value and necessity of computational modeling & simulation technology in the medical device industry

Hyeryung Na
Tae Sung S&E, Korea
hrna@tsne.co.kr

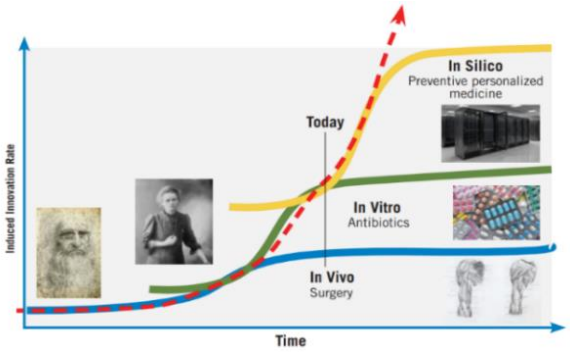
Abstract

컴퓨터 모델링과 시뮬레이션(이하 시뮬레이션)은 컴퓨터를 이용하여 고체역학, 유체역학 및 전자기역학 등 물리 기반의 수학적 모델로 복합적인 실제 현상을 해석하고 결과를 분석하는 기술로 기계, 항공, 자동차, 화학플랜트 등 일반 제조 산업 분야에서는 이미 오래전부터 제품의 설계 및 검증, 평가 단계에 이르기까지 엔지니어링 전반에 걸쳐 폭넓게 적용되어 오고 있으며, 최근에는 새로운 산업 분야로의 기술적 확장이 빠르게 진행되고 있습니다. 현재 의료 산업에서는 인구의 고령화 및 만성 질환자의 증가로 사회적 비용이 지속적으로 증가하고 있는 추세이며, 생활 수준의 향상으로 개인의 건강에 대한 관심도 크게 확대되고 있는 상황입니다.

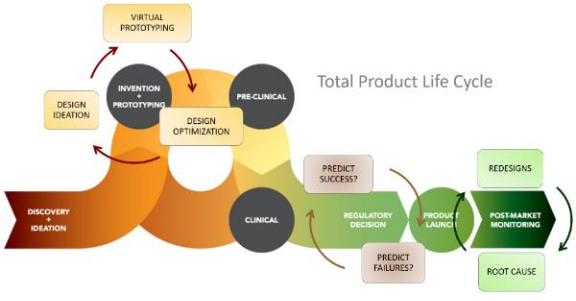
따라서 의료 기술은 기존의 기술 뿐만 아니라 새로운 진단·치료 기술 개발과 모니터링을 통한 질병의 예방 및 관리까지 환자 중심 모델로 빠르게 전환되고 있습니다. 이러한 방향성은 의료기기 개발 과정에서 설계, 시험 평가 방법 뿐만 아니라 의료기기가 필수적으로 가져야 하는 환자의 안전성과 유효성을 확보하기 위한 새로운 기술의 필요성을 만들어 내고 있습니다. 일반적으로 의료기기를 설계하고 성능과 안전성을 평가하는 방법으로 벤치테스트, 동물시험, 임상시험이 전통적으로 사용되고 있지만, 의료기기 설계 단계에서 성능과 안전에 미치는 주요 인자들의 위험성을 사전에 감소시키고, 환자군의 확보 문제, 소요 기간, 비용 등 임상시험 단계에서 발생할 수 있는 어려움을 일부 해결할 수 있다면 시뮬레이션을 이용한 인실리코 방법은 분명히 의료기기 전주기에서 필요한 핵심 기술의 하나로 중요한 기회를 제공할 수 있을 것입니다.

따라서, 시뮬레이션은 제품 성능을 개선하고 제품 개발 비용과 출시 시간을 줄여 시장 점유율을 확보하려는 의료기기 제조사의 요구 뿐만 아니라 규제 과학 측면과 맞물려 의료기기 안전성과 효능을 입증하는 방법까지 빠르게 변화하는 의료 시장에서 환자의 삶의 질을 높이는데 매우 중요한 가치를 창출할 수 있을 것으로 기대합니다.

Computational modeling and simulation is a technology that uses a computer to analyze results with physics-based numerical models such as solid mechanics, fluid mechanics, and electromagnetic mechanics. In general industry, it has been widely applied throughout engineering from product design, verification and evaluation for a long time. As the population ages, rapid treatment is becoming difficult due to various pathologies, specificity and diversity of patients, and social costs continue to increase. Therefore, medical technology is rapidly shifting to a patient-centered model, not only for the existing technology, but also for the development of new diagnosis and treatment and the prevention and management of diseases. These demands create the need for new technologies to ensure patient safety and effectiveness that medical devices must have, as well as design, test and evaluation methods during medical device development. In general, bench tests, animal tests, and clinical trials are traditionally used as methods to design medical devices and evaluate their performance and safety. if the difficulties that may occur in the clinical trial stage can be solved, the in-silico method using simulation will certainly provide an important opportunity as one of the core technologies for the total life cycle of medical devices. It is expected that simulation will be able to create very important value for improving the quality of life of patients in the future.



[그림 1] The In Silico approach will complement in vivo and in vitro testing to boost the innovation rate



[그림 2] CM&S evidence can be used to make regulatory decisions instead of just for proof-of-concept and virtual prototyping

이식형 의료기기의 MRI EMI 분석 및 Ansys 인체 모델

김태형

ANSYS Korea

Investigation of MRI EMI on an Implanted Pulse Generator Device and Ansys Human Body

Taehyung Kim
ANSYS Korea
Taehyung.kim@ansys.com

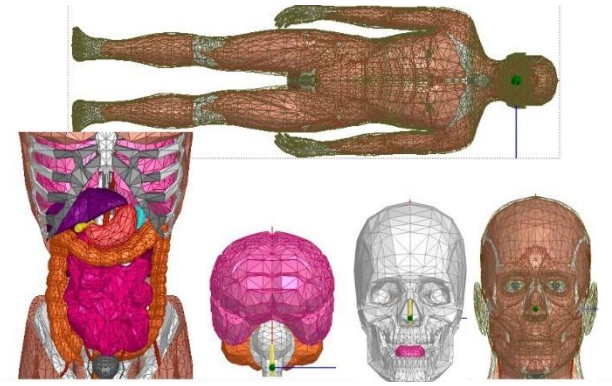
Abstract

본 연구에서는 인체 모델에 장착된 이식형 의료기기에 MRI 장치에 의해 발생되는 EMI 문제에 대하여 분석한다. 가파른 의료 기술의 발달로 최근 여러가지 이식형 의료기기들이 실제 사용되어지고 있고, 이 기기들은 신체에 전기적 신호를 발생시켜 다양한 신경을 자극하거나 차단하는 역할을 한다. 이를 시뮬레이션 하기 위해서는 정밀한 인체 모델링이 매우 중요하다. 인체 모델링은 어떤 분야에 활용하느냐에 따라 다양한 타입이 존재할 수 있고, 성별/나이/형태 등에 따른 모델링도 요구된다. 본 연구에서는 ANSYS 사의 다양한 HBM(Human body Model)들을 분석하고 적합한 모델을 선정하여 연구를 진행하였다.

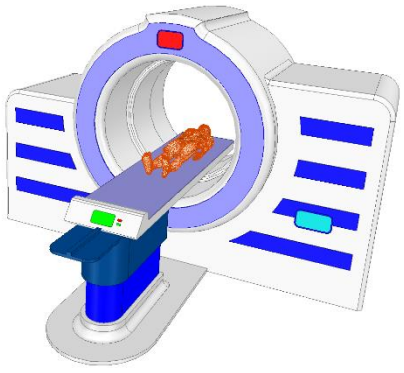
인체 삽입형 의료기기는 생명과도 직결되는 중요한 장치이며 신뢰도가 매우 중요하다. 최근에는 웨어러블 디바이스 등 굉장히 다양한 전자기기들이 우리 몸 주변에 위치하게 되고, 동시에 많은 전파 방출 환경에 노출되어 있다. 이에 따라 여러가지 신뢰성 조건 중 EMI 관련 문제가 중요해지고 있으며, 본 연구에서 MRI 환경에서의 EMI 문제를 분석한다. MRI 환경에서는 고출력의 신호가 Nearfield 영역에서 인체를 향해 방사하게 되고 이 신호들은 인체 삽입형 장치에 큰 영향을 줄 수 있다. 일반적인 EMI 테스트와는 다르게 인체 삽입형의 경우 테스트 및 디버깅이 어렵기 때문에 본 연구에서는 EM 해석 전문 솔버인 Ansys HFSS를 활용하여 시뮬레이션을 통해 현상을 재현하고 분석하는 방법을 연구하였다.

In this study, we analyze EMI problems caused by MRI devices in implantable medical devices mounted on human models. With the rapid development of medical technology, various implantable medical devices have been actually used recently, and these devices generate electrical signals in the body to stimulate or block various nerves. In order to simulate this, precise human body modeling is very important. Human body modeling can exist in various types depending on what field it is used in, and modeling according to gender/age/form is also required. In this study, various human body models (HBMs) of ANSYS were analyzed, and an appropriate model was selected to conduct a study.

Human implantable medical devices are important devices that are directly related to life, and reliability is very important. Recently, a wide variety of electronic devices such as wearable devices have been located around our bodies, and at the same time, we are exposed to many radio emission environments. Accordingly, EMI-related problems among various reliability conditions are becoming important, and the case dealt with in this study is the MRI case. MRI is a very high-powered signal that radiates toward the human body in the Nearfield area, and these signals can have a significant impact on human insertion devices. Unlike general EMI tests, human implant types are difficult to test and debug, so in this study, we studied how to reproduce and analyze phenomena through simulation using Ansys HFSS, a solver specializing in EM



[그림 1] Ansys Human Body Model



[그림 2] MRI Simulation

심혈관용 스텐트 구조 설계를 위한 앤시스 솔루션

하효준

㈜태성에스엔이

Ansys Solution for Cardiovascular Stent Structure Design

Hyojun Ha

Tae Sung S&E, Korea

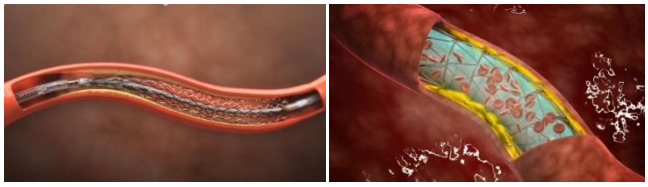
hjha@tsne.co.kr

Abstract

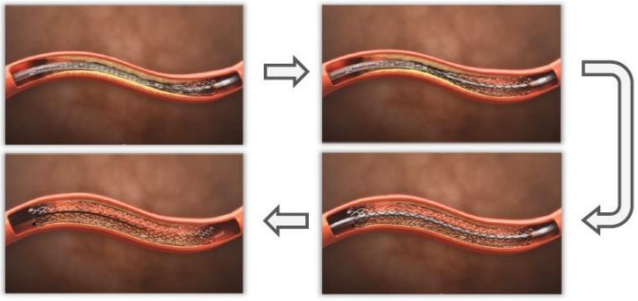
최근 성인 2명 중 1명 이상이 콜레스테롤로 구성된 플라크에 의해서 혈관이 막히는 심혈관 질환을 앓고 있습니다. 인체는 혈관을 통하여 혈액, 공기 및 체액 등을 중요한 장기로 운반합니다. 혈관이 막히는 경우 인체에 다양한 문제들이 발생할 수 있기 때문에 혈액의 흐름에 문제가 될 만큼 혈관이 좁아지거나 막히기 전에 혈류 개선 효과를 얻기 위한 시술이 필요하게 됩니다. 좁아진 혈관을 치료하는 방법은 여러가지가 있지만, 그 중 간단한 시술로 접근할 수 있는 방법이 풍선 혈관 성형술입니다. 풍선 혈관 성형술은 혈관이 막힌 곳으로 풍선을 전달하여 원하는 위치에 풍선이 도달하면, 풍선을 팽창시켜서 좁은 혈관을 팽창시키는 시술이며 이러한 풍선 혈관 성형술에 스텐트를 적용하여 효율성을 향상시킬 수 있습니다. 풍선 혈관 성형술에 적용가능한 스텐트는 대표적으로 2가지가 있으나, 최근에는 자가 확장형 스텐트가 많이 적용되고 있습니다.

풍선 혈관 스텐트를 설계 및 제작하고 성능을 평가하기 위한 방법으로 컴퓨터 시뮬레이션(Computational Modeling & Simulation, 이하 CM&S)은 매우 효과적인 솔루션이 될 수 있습니다. 제품의 개발 단계에서 성능과 위험성에 영향을 미칠 수 있는 다양한 설계 인자에 대해 CM&S를 이용한 충분한 설계 검증을 수행하여 스텐트를 개발할 수 있다면 물리적 테스트 비용의 절감을 포함하여 최적 설계된 스텐트의 삽입을 통해 인체내 재협착 등의 가능성을 감소시켜 환자의 재수술 발생 가능성을 최소화시킬 수 있을 것입니다.

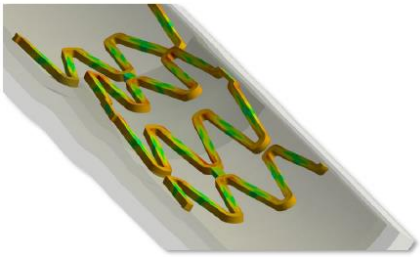
이번 발표에서는 Ansys의 구조 해석 시뮬레이션을 적용한 사례를 통해 자가 확장형 스텐트의 거동 및 신뢰성을 해석적으로 확인할 수 있는 방법을 소개하고 스텐트가 혈관에 삽입되고, 혈관을 팽창 시킬 때, 스텐트의 거동 뿐만 아니라 혈관이 받는 응력과 변형 분석 결과를 설명하고자 합니다.



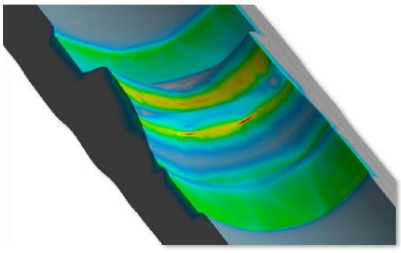
[그림 1] 스텐트의 종류



[그림 2] 스텐트 삽입 과정



[그림 3] 스텐트의 형상 및 응력 분포



[그림 4] 혈관 및 플라크의 형상 / 응력 분포

호흡기 환자를 위한 분말 흡입기 설계 및 성능 평가

이성제

㈜태성에스엔이

Powder inhaler design and performance evaluation for respiratory patients

Sungje Lee

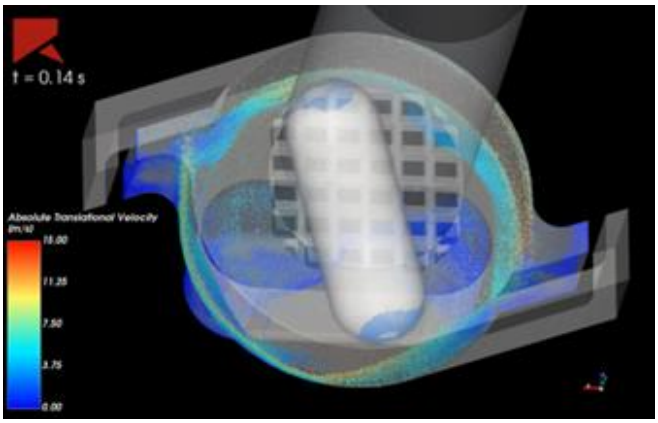
Tae Sung S&E, Korea

sjlee@tsne.co.kr

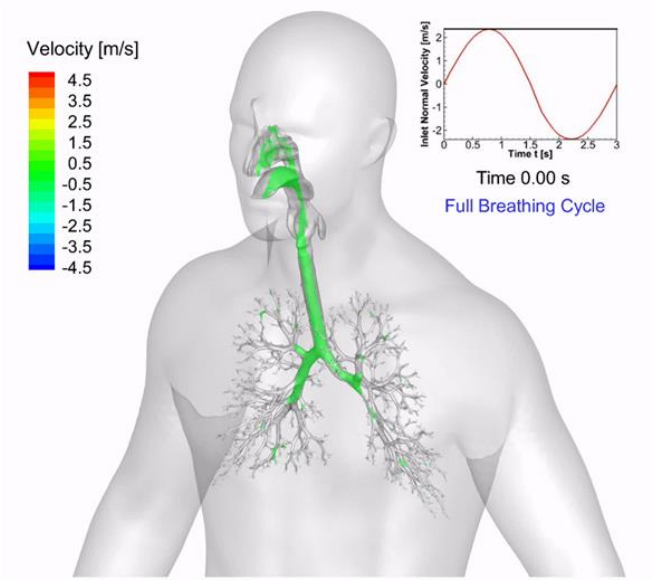
Abstract

다양한 환경적 위협에 의해 공기중의 병원균 및 독성 화학물질에 대한 노출 빈도가 증가함에 따라 호흡기 관련 질병 발생률이 높아지고 있다. 건조 분말 흡입기(Dry Powder Inhalers, DPIs) 등과 같은 호흡기 약물 표적화 장치의 사용량이 증가하고 있지만, 장비의 성능을 평가할 수 있는 수치 모델에 대한 연구는 부족한 상황이다. 분말의 분산 메커니즘에 대한 이해 부족으로 목표 지점으로의 약물 전달 효율이 30% 미만인 것으로 알려져 있다. DPIs의 분사 메커니즘은 분말, 공기의 흐름, 장치의 거동 및 인체 특성의 상호 작용에 의해 결정된다. 수치 모델에서 장치의 거동 및 인체의 특성은 구조적 경계조건으로 작용한다. 분말의 이동은 유동과의 상호 작용에 의해 결정되기 때문에 수치적으로는 공기의 흐름을 정의하는 유체상(Fluid phase)과 분말의 거동을 정의하는 고체 입자상(Particle Phase)으로 구성되는 Multi-Phase 문제를 풀어야 한다. 본 연구에서는 Fluid Phase는 유동 해석 전문 솔버인 Ansys Fluent로 평가하고, 분말의 거동은 입자 거동 해석 전문 솔버인 ESSS사의 Rocky-DEM을 이용하여 평가하고자 한다. 최종적으로 수치 해석을 통한 DPIs의 성능 평가 방안을 제시하고자 한다.

The incidence of respiratory-related diseases is increasing as the frequency of exposure to pathogens and toxic chemicals in the air increases due to various environmental threats. Although the use of respiratory drug targeting devices such as Dry Powder Inhalers is increasing, research on numerical models capable of evaluating the performance of equipment is insufficient. Due to a lack of understanding of the dispersion mechanism of powder, the drug delivery efficiency to the target point is less than 30%. The injection mechanism of DPIs is determined by the interaction of powder, air flow, device behavior, and human characteristics. In a numerical model, the behavior of the device and the characteristics of the human body act as structural boundary conditions. Since the movement of powder is determined by the interaction with flow, the multi-phase problem, which numerically consists of a fluid phase that defines the flow of air and a solid phase that defines the behavior of powder, should be solved. In this study, Fluid Phase is evaluated with Ansys Fluent and the behavior of powder is evaluated using Rocky-DEM of ESSS. Finally, the method for evaluating the performance of DPIs using numerical analysis is presented.



[그림 1] DPIs 내부 분말 거동 분석



[그림 2] 분말의 체내 이송 메커니즘 분석

감염병 예방 효과를 위한 살균제의 실내 확산 현상 모델링

염기환

㈜태성에스엔이

Modeling of Indoor Diffusion Phenomenon of Disinfectants for the Prevention of Infectious Disease

Gihwan Yeom

Tae Sung S&E, Korea

ghyeom@tsne.co.kr

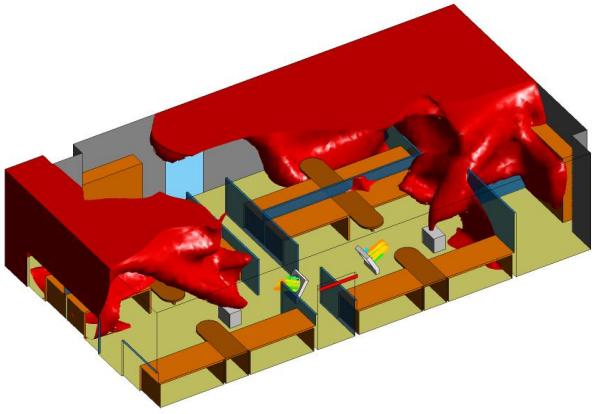
Abstract

우리는 최근까지도 COVID-19에 의해 공기중으로 전파되는 감염병에 대한 심각성을 확인해오고 있다. 이러한 감염병의 확산을 막고 예방하기 위해서는 개인 방역 뿐만 아니라 실내 공간에서의 효율적인 살균과 소독 또한 필요하다. 실내 공간의 소독에 사용되는 살균제는 일반적으로 과산화수소(H_2O_2)가 많이 사용되는데, 과산화수소는 물체의 소독이나 인체의 상처 소독 등에도 사용될 만큼 일상에서 흔하게 사용되는 소독 물질이다. 그리고 과산화수소는 공기 중에서 분해되어 인체에 무해한 물과 산소로 변환되기 때문에, 사용 후 추가적인 처리가 필요치 않다. 하지만 과산화수소를 흡입하게 되면 기침이나 호흡 곤란, 기관지염이나 폐부종과 같은 심각한 질환을 발생시킬 수 있기 때문에 과산화수소의 농도가 낮아질 때까지 충분한 시간 동안 실내를 환기시켜야 할 필요가 있다.

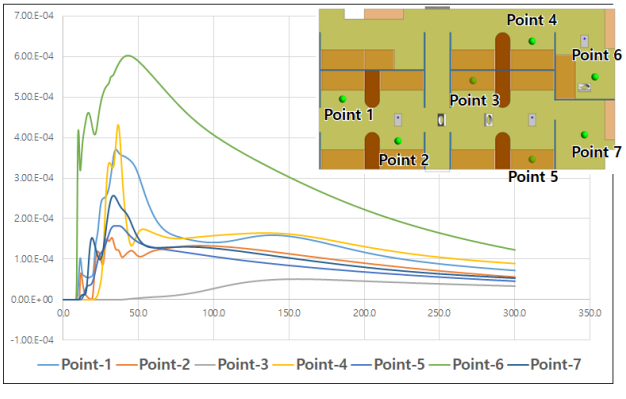
본 연구에서는 감염병 소독 효과를 높이기 위해 실내 공간에 분사된 살균제의 확산 현상을 모델링하고, 시간에 따른 농도 변화 분석을 통해 실내 환기에 필요한 적정 시간을 얻기 위한 방법으로 실험이 아닌 컴퓨터 모델링과 시뮬레이션 기반의 Ansys CFD 해석을 통해 과산화수소의 실내 확산과 공기 중 분해 반응을 고려한 화학종의 농도 변화를 가시화하고 분석하는 방법을 제시하고자 한다.

We have confirmed the seriousness of infectious diseases transmitted into the air by COVID-19. In order to prevent the spread of such infectious diseases, it is necessary to efficiently sterilize and disinfect indoor spaces as well as personal quarantine. Hydrogen peroxide is generally used as a disinfectant for indoor space disinfection. Hydrogen peroxide (H2O2) is a disinfectant commonly used in everyday life, as it is also used for disinfection of objects or disinfection of wounds in the human body. In addition, hydrogen peroxide is decomposed in the air and converted into water and oxygen that are harmless to the human body, so no additional treatment is required after use. However, inhaling hydrogen peroxide can cause serious diseases such as bronchitis or pulmonary edema in coughing or shortness of breath, so ventilation should be done for sufficient time until the concentration of hydrogen peroxide decreases.

This presentation deals with the case of computational fluid dynamics (CFD) analysis through Ansys Fluent to predict the diffusion of hydrogen peroxide injected for sterilization of indoor spaces and the concentration reduction caused by decomposition reactions. CFD analysis can derive results on the diffusion and decomposition of disinfectants faster and easier than actual experiments.



[그림 1] 소독기에서 분사된 과산화수소의 확산 해석 결과



[그림 2] 각 위치에서 시간 흐름에 따른 과산화수소의 농도 측정 그래프

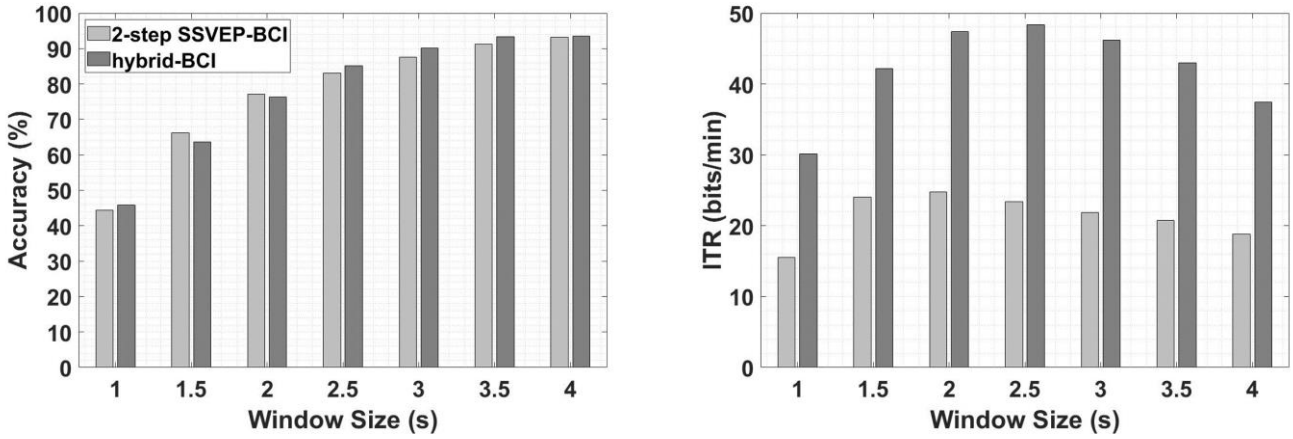


그림 1. 2-step SSVEP-BCI 시스템 및 제안한 hybrid-BCI 시스템의 성능 비교 결과

1. 2-step SSVEP-BCI 시스템: 두 단계에 걸친 SSVEP 분류 후 명령 선택 (그림 1 – A)
2. hybrid-BCI 시스템: SSVEP 분류 및 눈 깜빡임 검출 후 명령 선택 (그림 1 – B)

실험은 que-guide 형식으로 진행하였으며 시각 자극물은 LCD 모니터를 통해 제시되었다. 피험자는 모니터로부터 70cm 거리에 편안한 자세로 앉아 지정된 자극을 응시하였다. 피험자가 응시해야 할 자극물은 무작위 순서로 3초간 제시된 후 4초간 깜박였으며 자극 제시 시점에 알림음을 들려주었다. 각 자극 당 5회씩 반복하여 수행하였다.

2-step SSVEP-BCI 방식의 실험은 피험자의 피로도를 고려하여 총 네 개의 세션으로 나누어 각 세션마다 충분히 휴식한 뒤 실험을 수행하였다. hybrid-BCI 방식의 실험은 총 두 세션으로 나누어 수행하였으며 그 중 한 세션에서는 알림음을 듣고 눈을 한 번 깜박인 후 자극을 응시하도록 지시하였다.

실험에 사용한 자극물은 모두 star 형태의 grow-shrink stimulus 자극을 사용하였으며 자극물의 주파수는 6.67, 7.5. 8.57, 10Hz로 설계하였다. 2-step SSVEP-BCI 시스템에서는 두 개의 의도 분류 후 네 개의 의도분류를 수행하였으며 첫 번째 단계에서 사용한 자극물은 8.57, 10Hz의 주파수를 가진다.

10-20 전극배치법에 따라 O1, Oz, O2, Cz 영역에 전극을 부착하여 EEG 데이터를 측정했으며 왼쪽 눈 상, 하에 두 개의 전극을 붙여 EOG 데이터를 측정하였다. 측정된 데이터는 모두 BioSemi Active Two System을 이용하여 2048Hz로 샘플링 되었다.

데이터 전처리는 MATLAB 내장함수 filtfilt()를 사용하였으며 2-54Hz의 차단 주파수를 갖는 밴드패스 필터를 적용하였다. 눈 깜박임 검출은 multiple-window summation of derivates within a window(MSDW) 알고리즘을 사용하였으며[2] SSVEP 분류는 extended multivariate synchronization index(EMSI) 알고리즘을 사용하였다[3].

자극물 제작은 Unity 프로그램을 사용하였으며 신호 처리 및 분류는 MATLAB 사용자 스크립트를 사용하였다.

3. 연구 결과

그림 2는 데이터 길이(window size)에 따른 정확도 및 ITR 측면에서 시스템의 성능을 비교한 결과이다. 실험 결과 2.5초 이상의 데이터 길이에서 제안한 hybrid-BCI 시스템의 정확도 및 ITR이 2-step SSVEP-BCI 시스템에 비해 높게 나타났으며 2.5초 데이터 길이에서 가장 큰 차이를 보였다. 2.5초 데이터 길이에서 제안된 방법의 정확도 및 ITR이 각각 85.2%, 48.4bits/min으로 기존의 두 단계에 걸친 사용자 의도 분류 시스템의 성능(83.0%, 23.4bits/min)보다 높게 나타났다.

눈 깜박임 신호는 뇌파 신호에 비해 상대적으로 크기가 크며 짧은 시간안에 분류할 수 있다는 특징이 있다. 이러한 특징을 이용하여 종래의 기술들은 눈 깜박임 신호를 SSVEP-BCI 시스템의 분류 결과 확인용으로 사용하거나 시스템의 시작/끝을 알리는 신호로 사용해왔다[4]. 본 연구는 눈 깜박임이 포함된 SSVEP 데이터를 이용하여 분류 가능한 명령 개수를 늘리며 높은 ITR을 기대할 수 있는 새로운 -BCI 시스템을 제안했다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기술진흥센터의 지원을 받아 수행된 연구임 (2017-0-00432, 생각만으로 실생활 기기 및 AR/VR 디바이스를 제어하는 비침습 BCI 통합 뇌인지컴퓨팅 SW 플랫폼 기술 개발)

5.참고 문헌

[1] Kick, C., & Volosyak, I. (2014, August). Evaluation of different spelling layouts for SSVEP based BCIs. In 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (pp. 1634-1637). IEEE.

[2] Chang, W. D., Lim, J. H., & Im, C. H. (2016). An unsupervised eye blink artifact detection method for real-time electroencephalogram processing. Physiological measurement, 37(3), 401.

[3] Zhang, Y., Guo, D., Yao, D., & Xu, P. (2017). The extension of multivariate synchronization index method for SSVEP-based BCI. Neurocomputing, 269, 226-231.

[4] Zhu, Y., Li, Y., Lu, J., & Li, P. (2020). A hybrid BCI based on SSVEP and EOG for robotic arm control. Frontiers in Neurorobotics, 14, 583641.

22 대한의용생체공학회
추계학술대회

대한의용생체공학회 학생구연경연 Proceedings

안구전도를 이용한 안구 움직임 패턴 기반 새로운 개인 인증 시스템 개발

김현섭[1], 김정환[2], 김채윤[3], 곽휘권[4], 임창환[*]

한양대학교 융합전자공학과[1,2,*]

한양대학교 HY-KIST 바이오융합학과[3,*]

한화시스템[4]

Development of a new user authentication system using eye-drawing patterns identified from electrooculography

Hyunsub Kim[1], Chunghwan Kim[2], Cheyoon Kim[3], HwyKuen Kwak[4], Chang-Hwan Im[*]

[1,2,*]Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

[3,*]Department of HY-KIST Bio-Convergence, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

[4]Hanwha Systems Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea

[*]ich@hanyang.ac.kr

Abstract

There is an increasing demand on the development of new user authentication systems for virtual reality (VR) applications as the current user authentication for VR still relies on the virtual keyboard, which is generally inconvenient in VR environment. In this study we propose a new user authentication method using electrooculogram (EOG) recorded from electrodes embedded in the VR head mounted display (HMD), which can track eyeball movements without the need for high-cost optical sensors. User's eye-drawing patterns were identified using a pattern matching algorithm developed by the users. Nineteen healthy participants were instructed to draw ten designated patterns for building templates, and then drew five additional patterns for the test of the system. We built a 10-dimension vector space with the template patterns and computed the similarity between the user's pattern and the template pattern. The leave-one-subject-out test was employed to evaluate the performance of the system. We achieved an average accuracy of 98.04%, with the false accept rate of 2.63% and false reject rate of 0.63%. Our proposed eye-drawing authentication system would provide a new effective way to secure personal data in VR applications.

1. 연구 배경

가상현실(Virtual Reality, VR) 기술이 발전함에 따라 VR 마케팅, VR 회의, VR 페스티벌, VR 학습 등 그 활용 범위가 넓어지고 있다. 동시에 VR 기기의 보급률과 사용 빈도 역시 높아지고 있다. 머리 착용 디스플레이(Head Mounted Display, HMD)는 가격과 이용 형태의 특성상 여러 사용자가 하나의 기기를 공유해 사용하는 경우가 많다. 이때, 개인 데이터의 보존과 사생활 보호를 위해서는 사용자 별로 분리된 계정을 설정하는 로그인 시스템이 필수적이다. 또한, 가상현실 상에서 쇼핑 서비스를 구현하기 위해서는 정확도 높은 다중 개인 인증 기술의 도입이 필요하다. 하지만 지금까지의 가상현실 내 사용자 인증은 가상 키보드를 활용하는 전통적인 아이디-패스워드 입력 방식이거나 가속도계 기반의 인증을 위해 상반신 혹은 전신을 움직이는 등의 사용자 편이성이 반영되지 않은 방식을 채택하고 있다.[1]

안구전도(Electrooculogram, EOG)는 안구의 움직임에 따라 변화하는 전위차 값을 눈 주변 피부에서 측정하여 획득하는 전위 신호로, 신호 처리를 통해 눈동자의 움직임을 측정하기 위해서도 사용 가능하다. 눈 움직임을 측정할 수 있는 다른 수단인 카메라 기반 시선 추적(Eye-tracking) 방식은 적외선 혹은 가시광선의 영상을 사용하기 때문에 별도의 광원 혹은 광학식 센서가 필요하다.[2] 이러한 사용 요건은 높은 가격이라는 단점을 수반한다. 반면에, 안구전도는 시스템 구현에 가격이 적게 들며 어두운 환경에서도 활용 가능한 이점이 있다.

템플릿 매칭 기법은 목표로 하는 특정한 패턴의 전체 혹은 일부를 기준으로 유사도를 검출하는 방법으로, 뇌전증의 느린극서파복합체(Slow Spike-wave Complex) 검출에서부터 얼굴 인식에 이르기까지 신호처리 분야에서 널리 연구되고 있다. 하지만 일반적인 템플릿 매칭 기법은 등록된 템플릿에 대한 검출을 수행하며, 템플릿에 포함되지 않은 클래스에 대해서는 정오 분류를 하지 못한다. 또한 새로운 클래스를 등록하는 데에 많은 양의 데이터 수집을 요구한다.

본 연구에서는 안구전도를 이용해 스마트폰의 잠금화면과 같이 사용자가 임의의 암호 패턴을 눈으로 그려 등록하고, 인증하는 시스템을 제안한다. 계산과정에서는 템플릿 매칭 기법을 벡터공간으로 확장해 변형했다. 또한, 템플릿 집합의 각 클래스가 하나 혹은 저차의 벡터공간을 정의하도록 해 템플릿에 사전 포함되지 않은 클래스에 대한 분류 문제를 해결했다. 새로 등록될 클래스(사용자가 설정할 암호)의 데이터는 최소 네 번의 적은 입력 시행을 필요로 하며, 임의의 패턴에 대해서도 클래스 등록이 가능하고 높은 수준의 정확도를 지님을 확인했다.

2.연구 방법

안구전도 신호의 측정은 21명의 건강한 참가자를 모집해 진행했으며, 이 중 실험에 성실히 임하지 않은 두 명을 제외해 19명(남자 10명, 여자 9명, 연령 22.68 ±2.31세)의 데이터로 분석을 실행했다. 참가자는 10개의 템플릿 집합 패턴을 각 5번씩 눈으로 그리고, 암호가 될 패턴 5개를 각 10번씩 반복했다. 모든 눈동자 움직임 패턴은 정중앙의 점에서 시작하며 방향 전환을 3번 포함하는 규칙을 적용하였다. 템플릿은 각 패턴 간에 안구전도 상의 차이가

등록 데이터 수	Pattern1	Pattern2	Pattern3	Pattern4	Pattern5	Average
entry 3	95.488%	98.496%	99.248%	100%	96.992%	98.045%
entry 1	93.984%	99.248%	99.248%	99.248%	96.992%	97.744%

표 1. 등록에 데이터를 3개 이용하는 방식(entry 3)과 데이터를 1개 이용하는 방식(entry 1)에 대한 각 정답 패턴 별 정확도 및 평균 정확도

크도록 지정하였다.

전극은 머리 착용 디스플레이가 안면에 닿는 부위를 따라서 양안의 위아래에 단극(Monopolar)으로 총 4채널을 부착했다. 신호의 획득은 Biosemi Active Two 시스템을 이용해 진행됐다. 참가자의 두 동공 중심은 모니터의 중앙과 맞추어졌으며 70cm 거리에서 실험을 진행하였다. 실험에 사용된 모니터는 주연테크의 X27F-240, 27인치이며 30Hz의 주사율로 진행되었다.

데이터의 전처리는 2,048Hz로 측정된 신호를 20Hz 3차 Butterworth 저역통과필터를 거친 다음, 수평 신호와 수직 신호를 추출하고 각 시행 별로 앞선 0.5초의 신호를 포함해 잘라내었다. 이어 기준선 조정(Baseline Correction)을 진행한 뒤 각 패턴의 가장 이상값(Improper data)인 한 시행을 제거했다. 일차식 근사를 통해 추세 제거(Detrend)를 하고 64Hz로 다운샘플링을 진행했다. 이후 알고리즘을 이용해 도약 안구 운동(Saccade) 성분을 추출했다.[3] 정규화 방식으로는 최소-최대 정규화(Min-max Normalization)를 이용하였다.

암호 패턴 중 3개는 등록, 3개는 임계치 결정에 사용되며 또 다른 3개는 성능평가에 이용했다. 오답 패턴의 각 1개 시행은 임계치 결정에, 또 다른 1개 시행은 성능평가에 사용했다.

성능 평가를 위한 입력데이터인, 암호로 설정한 정답 패턴과 오답 패턴은 10개 템플릿 패턴의 모든 데이터(18명*10개 패턴*4번 시행)와 동적 시간 워핑(Dynamic Time Warping)을 거친다. 이렇게 계산된 결과는 72*10의 행렬로 입력 패턴이 10개의 템플릿과 얼마나 유사한지, 즉, 각 템플릿 패턴으로부터 얼마나 떨어져 있는지를 나타내게 된다. 이를 열 방향으로 평균하여, 템플릿 패턴이 한 축 혹은 그 이하를 구성하는 공간상의 10차원 벡터를 도출한다.

인증의 최종 결정은 입력 데이터와 등록된 암호 패턴 벡터 간 유사도가 결정 임계값보다 높은지 확인하는 과정으로 이뤄진다. 10차원의 벡터공간에서 직접 임계치를 설정하는 것은 데이터의 과부족과 과적합을 야기할 수 있으므로, 본 연구에서는 기준 암호 패턴 벡터와의 코사인 유사도로 -1에서 1 사이의 닫힌 공간으로 매핑해 이를 해결했다. 일정 수의 암호 패턴과 오답 패턴을 이용해 -1에서 1 사이의 적절한 임계치를 도출했다.

최종적으로 등록 암호 패턴의 벡터와 입력 데이터의 벡터 사이 코사인 유사도가 결정 임계보다 크면 정답으로, 작으면 오답으로 분류하게 된다.

시스템의 성능 평가로는 19명의 참가자에 대해 리브-원-아웃 교차검증(Leave-One-Subject-Out Cross Validation)을 시행했다. 한 명이 사용자라고 가정하고, 템플릿 데이터 집합에는 포함되지 않도록 해 18명의 데이터로 템플릿을 구축하였다.

3. 연구 결과

전처리와 도약 안구 운동 추출을 진행한 뒤 데이터를 그래프로 표현했을 때, 템플릿 패턴과 테스트 패턴들을 안구전도 신호만으로도 높은 정확도로 재현할 수 있는 것을 확인했다. 그림 1. 은 임의의 참여자 한 명의 테스트 패턴 궤적을 안구전도를 이용해 재구성한 결과이다.

총 19명의 참가자에 대한 정확도 평가 결과는 표 1. 과 같다. 등록에 데이터를 3개 사용하였을 때, 5개의 테스트 패턴에 대한 정확도의 평균은 98.04%였으며, 본인거부율 (False Reject Rate)는 0.63%, 타인수락율 (False Accept Rate)은 2.63%이었다. 등록에 사용하는 시행 횟수를 3개에서 1개로 줄였을 때 결과는 정확도 97.74%로 0.301%p 차이를 보였다.

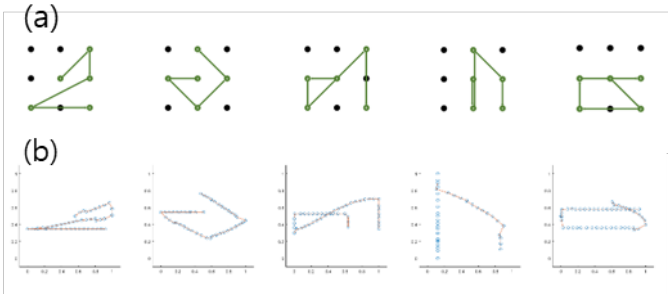


그림 1. (a)실험에서 제시된 5가지 테스트 패턴 (b) 실험 참가자 중 한 명이 테스트 패턴을 그릴 때의 눈동자 움직임을 안구전도 신호를 기반으로 재구성한 궤적.

하나의 입력 데이터에 대한 평균 처리 시간은 5.21초로, 별도의 행렬 분해(Matrix Decomposition)와 기저 벡터 계산 등을 진행하지 않아 계산량이 낮음을 보여준다. 동적 시간 워핑을 통해 유사도를 계산하기 때문에 패턴을 눈으로 그리는 시간이나 속도에 강건한 결과를 보이고 있다. 더불어, 암호 패턴을 등록하는 데에 사용자는 최소 네 번의 눈동자 그림만 그리면 됨을 확인할 수 있다.

이는 안구전도를 통해 적은 비용으로 보안 환경 구축을 기대할 수 있는 결과로, 가상현실상에서 상반신이나 전신 동작 없이 직관적이고 편리하게 개인 인증을 할 수 있음을 시사한다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(방위사업청)의 재원으로 국방기술진흥연구소의 지원을 받아 수행된 연구임. (No.KRIT-CT-21-027, 생체신호분석을 통한 생체인지/운동능력제어기술)

5.참고 문헌

[1] Ken Pfeuffer, Matthias J. Geiger, Sarah Prange, Lukas Mecke, Daniel Buschek, and Florian Alt. 2019. “Behavioural Biometrics in VR: Identifying People from Body Motion and Relations in Virtual Reality.” *In Proceedings of the 2019 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems (CHI '19)*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, Paper 110, 1–12.

[2] J. Meyer, T. Schlebusch, W. Fuhl and E. Kasneci, "A Novel Camera-Free Eye Tracking Sensor for Augmented Reality Based on Laser Scanning," in *IEEE Sensors Journal*, vol. 20, no. 24, pp. 15204-15212, 15 Dec.15, 2020

[3] Chang WD, Cha HS, Kim DY, Kim SH, Im CH. “Development of an electrooculogram-based eye-computer interface for communication of individuals with amyotrophic lateral sclerosis”. *J Neuroeng Rehabil*. 2017 Sep 8;14(1):89.

GAN 을 통한 리드 I 으로부터 V 시리즈 심전도 생성

윤기원 [1,*], 최상훈 [1], 윤홍균 [1], 주세경 [1,**]
[1] 울산대학교 의과대학 의공학교실

Chest-Lead ECG Generation with Lead I by Generative Adversarial Network

Gi-Won Yoon[1*], SangHoon Choi[1], HongKyun Yun[1], and Segyeong Joo[1**]

[1]Department of Biomedical engineering, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.

*jstyoon96@gmail.com , **sgjoo@amc.seoul.kr

ABSTRACT

Recently, wearable devices have been developed capable of measuring long-term electrocardiogram (ECG) signals daily. Heart is a three-dimensional structure in which ECG signals are vectors. Therefore, a single lead measurement by wearable devices is limited in detailed information of the heart. The aim of this study is to generate V-leads from lead I ECG using a generative adversarial network (GAN). In our study U-net generator and patch discriminator was implemented for modelling GAN. For evaluation fréchet distance (FD) and mean squared error (MSE) score were used. Mean FD score and MSE score of the model trained with China dataset were 13.757 and 0.042, respectively. Mean FD score and MSE score of the PTB-XL dataset were 11.321 and 0.038. Despite the vector difference of lead I and chest leads the FD score and MSE score were low.

Keywords— Generative adversarial networks, deep learning, electrocardiogram

1. 연구 배경

심전도는 심장의 리듬과 활동을 측정을 통해 비정상적인 리듬을 측정하고 진단한다. 표준 ECG 측정에 경우 12-lead 심전도인 lead I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6 가 있으며 각각의 벡터 방향이 다르다.

현재는 다양한 방법으로 심전도가 측정이 가능하며 그 중 최근에는 스마트 왓치 (smartwatches)를 통해 심전도 측정이 가능하다. 표준 심전도 측정 방법과 스마트 왓치와 같은 스마트 기기들의 심전도 측정의 가장 큰 차이점은 측정되는 정보의 깊이다. 따라서 웨어러블 기기 (wearable devices)에 경우 정보가 빈약하다. 따라서 심전도의 리드 변환에 관하여 널리 연구되고 있다.

본 연구 또한 단일 리드를 통해 흉부에서 측정되는 V 리드로 변환하는 것에 목적을 가진다

2. 연구 방법

본 연구는 두개의 독립 적인 데이터 베이스 (database)를 사용하 제안된 모델을 학습했다. U-net 생성자 (generator)와 패치 식별자 (discriminator)로 GAN 을 모델링 하였으며 모델의 성능 평가를 위해서 두 독립 데이터로 교차 검증을 진행하였다. 모델의 학습 및 평가 개요는 그림 1 과 같다.

2.1. 데이터셋 및 전 처리 과정

학습에 사용된 두가지 데이터는 PhysioNet 에서 제공하는 PTB-XL [1] 와 중국 데이터 베이스 [2]이다. PTB-XL 과 중국 데이터에 경우 각각 21,817 과 10,646 개의 기록을 가지고 있으며 샘플링 레이드 (sampling rate)에 경우 500Hz 이며 하나의 기록은 10 초이다. 학습을 위해 10 초의 기록을 2.5 초로 나누어 총 87,348 개와 42,584 개의 기록으로 학습하였다.

2.2. 모델

그림 2 에 표시된 판별자 (discriminator)는 신호를 각 N 개의 패치 별로 실제 또는 가짜로 분류한다. N 에 경우

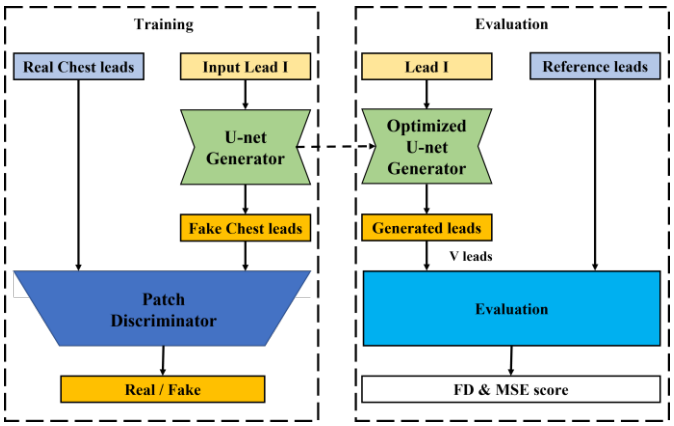
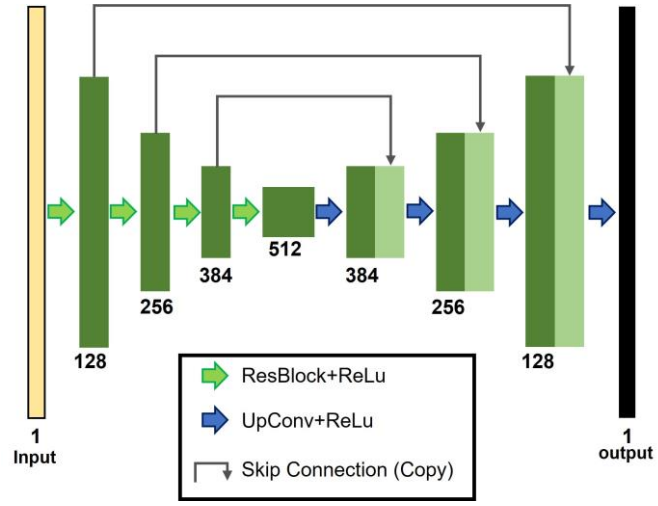
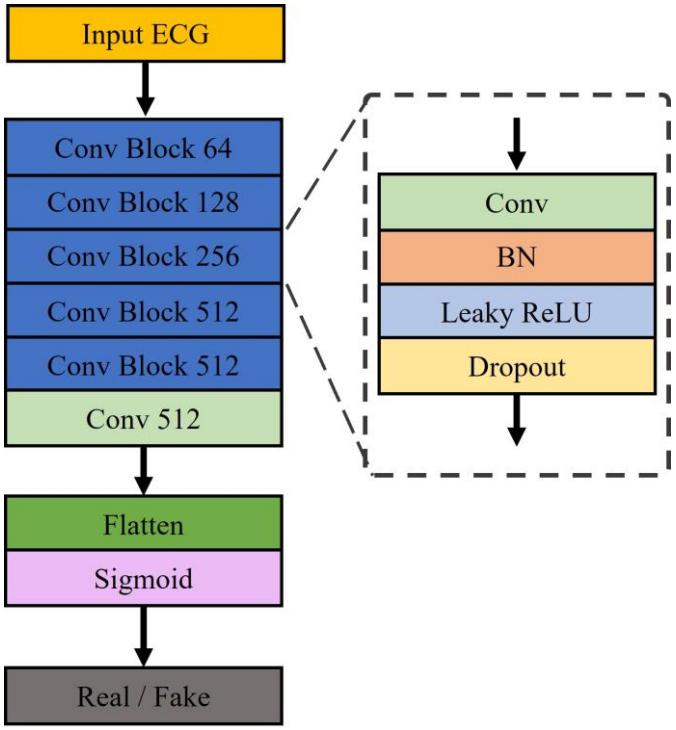


그림 1. 모델 학습 및 평가 방법.



(ㄱ)



(ㄴ)

그림 2. 생성자 (ㄱ)와 판별자 (ㄴ) 모델 구조

전체 크기 신호보다 작으며 Patch Discriminator 의 장점은 더 적은 수의 매개변수로 긴 신호에 적용할 수 있다. [3] [4] 판별자는 5 개의 컨벌루션 레이어 (convolution layer)로 이루어져 있으며 각 레이어 별로 batch normalization 과 활성함수로는 leaky ReLU 가 사용되었다. Leaky ReLU 에 경우 0.2 의 기울기가 사용되었으며 kernel 의 크기는 4, stride 의 길이는 2 로 설정하였다. 학습 시 learning rate 에 경우 판별자에 경우 0.0001, 생성자에 경우 0.0005 로 설정하였다. 또한 학습 배치 크기는 32 로 설정하였으며 V1 부터 V6 리드까지 총 6 개의 모델을 학습하였다.

각 리드 별 파형은 비슷하며 2.5 초 동안 2 개에서 4 개의 비트가 포함되어 있다. 따라서 본 연구에 경우 인코더와 디코더 형식의 U-net 생성자를 사용하였다. 사용된 U-net 의 모델은 그림 3 (ㄱ)에 묘사되어 있다. U-net 에 경우 병목 현상을 줄여주기 위해 스킵 커넥션 (skip connection)을 사용 하였으며 해당 인코더와 디코더의 상응하는 레이어와 연결되어 있다.[5]

2.3. 모델 평가

평균 제곱 오차 (MSE) 와 프레쳇 거리 (frechet distance)를 사용하여 GAN 을 평가하였다. 평균 제곱 오차에 경우 예측 값과 (X)와 정답 값 (Y)의 차의 제곱한 평균이며 수식 (1)에 표현하였다.

$$MSE = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(X_i - Y_i)^2 \quad (1)$$

또한 프레쳇 거리에 경우 생성된 신호와 실제 신호의 유사성을 비교하기 위하여 사용했다.

3. 결과

V1 부터 V6 까지 생성된 심전도는 그림 3 에 묘사되어 있으며 PTB-XL 과 중국 데이터로 학습 이후 평가한 결과는 표 1 에 나와있다. 그림 3 에 좌측은 실제 심전도 V1, V2,

표 1. FD 와 MSE 점수 결과 표

	China database		PTB-XL database	
	FD score	MSE	FD score	MSE
V1	13.637	0.029	**6.101**	**0.021**
V2	**10.847**	0.058	10.837	0.050
V3	17.639	0.058	10.128	0.051
V4	15.265	0.046	12.581	0.043
V5	13.602	0.033	15.931	0.034
V6	11.550	**0.028**	12.347	0.026
Mean value	13.757	0.042	11.321	0.038

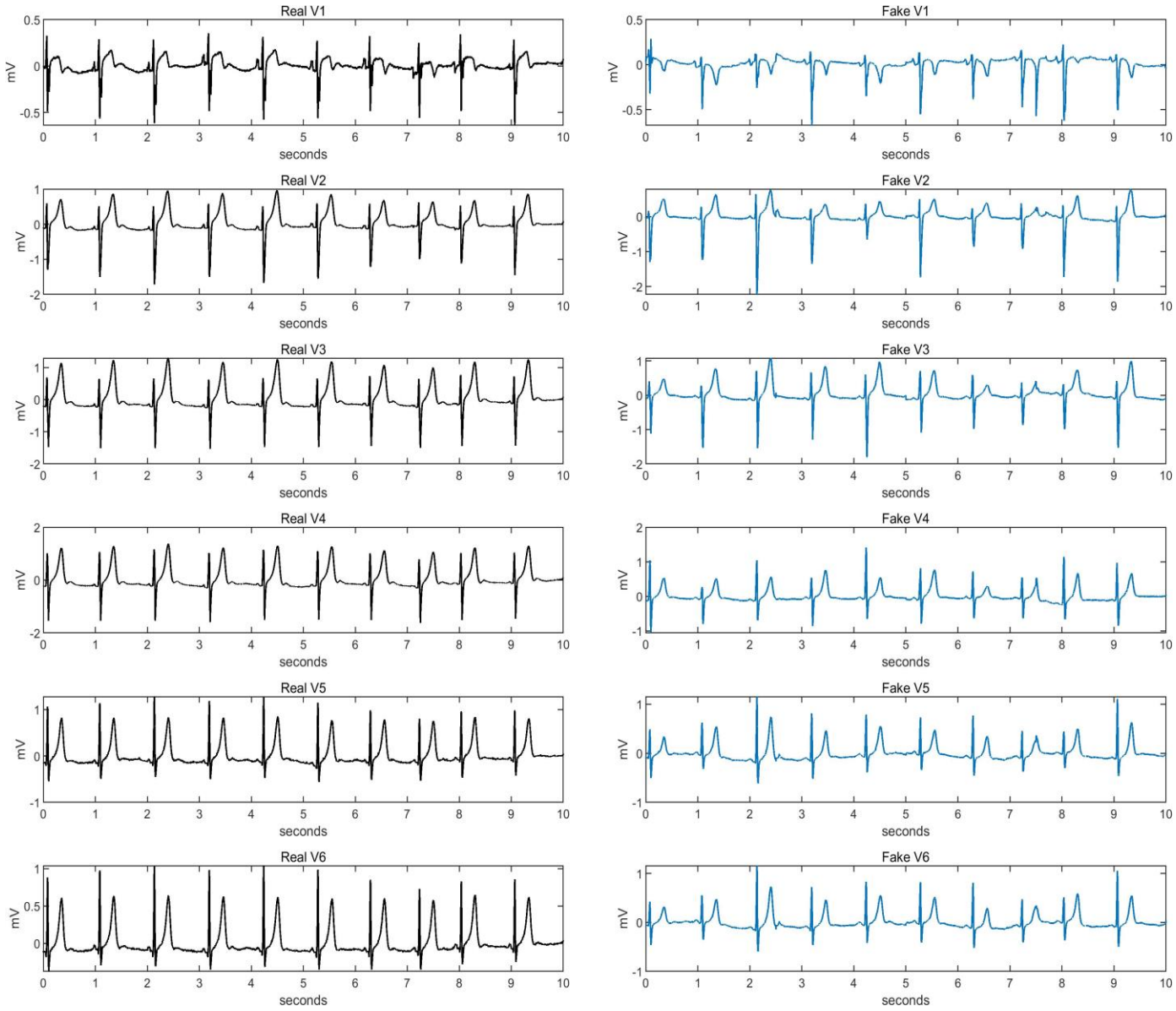


그림 3. 왼쪽 그림은 실제 심전도이며 우측 그림은 생성된 해당 심전도로 푸른색으로 표시되어 있다.

V3, V4, V5, V6 이며 우측은 모델의 학습이후 생성된 심전도이다.

MSE 와 FD 점수에 경우 낮을수록 우수하며 리드 별 낮은 점수에 경우 볼드 표시하였다. 중국 데이터에 경우 MSE 와 FD 점수는 0.042 와 13.757 이였으며 PTB-XL 데이터에 경우 0.038 과 11.321 이였다. V1 과 V2 의 리드 평가 점수가 비교적 다른 리드에 비하여 낮았으며 V4 와 V5 의 점수가 높았다.

4. 연구결과

본 연구 수평 방향 (horizontal plane)의 심전도의 생성을 리드 I (lead I)으로 생성을 함에 있다. 리드 I 과 수평 방향의 심전도의 벡터가 다름에도 GAN 을 활용하여 생성을 가능함을 확인할 수 있었으며 그림 3 에서 보이듯이 기본 P-Q-R-S-T 의 파형은 유사하다. 하지만 모든 V 시리즈 리드가 동일하게 생성되지 못하였다.

본연구에 경우 몇 가지 한계점이 존재한다. PTB-XL 과 중국 데이터에 경우 정상과 비정상 심전도가 모두 포함되며 학습시에도 모든 심전도를 사용하였다. 따라서 비정상 심전도를 생성함에 있어서 MSE 와 FD 점수가 높게 나왔다. 이는 모델이 비정상 심전도를 학습하지 못하였음을 보여준다. 또한 심전도의 시간 축 생성에는 문제가 없었지만 진폭의 값의 경우 일정하지 못함을 보였다. 이에 경우 다양한 분석이 있을 수 있으며 그중

기전선의 흔들림 (baseline wandering)문제가 있었으며 환자 별 진폭이 값에 경우 절대적인 값을 갖지 못한 점에 있다.

추후에는 비정상 심전도 데이터와 정상 심전도의 데이터 불균형을 해결하고 비정상 심전도를 생성함에 초점을 맞추어서 진행할 예정이다. 또한 FD 와 MSE 평가 방법 이외에 비정상 심전도를 평가하는데 있어 적합한 방법을 고안할 예정이다.

참고 문헌

A. 참고 문헌

[1] P. Wagner, N. Strodthoff, R.-D. Bousseljot, D. Kreiseler, F. I. Lunze, W. Samek, and T. Schaeffter, “PTB-XL, a large publicly available electrocardiography dataset,” *Scientific Data,* vol. 7, no. 1, pp. 1-15, 2020.

[2] J. Zheng, J. Zhang, S. Danioko, H. Yao, H. Guo, and C. Rakovski, “A 12-lead electrocardiogram database for arrhythmia research covering more than 10,000 patients,” *Scientific data,* vol. 7, no. 1, pp. 1-8, 2020.

[3] M. Mirza, and S. Osindero, “Conditional generative adversarial nets,” *arXiv preprint arXiv:1411.1784*, 2014.

[4] P. Isola, J.-Y. Zhu, T. Zhou, and A. A. Efros, "Image-to-image translation with conditional adversarial networks." pp. 1125-1134.

[5] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, "U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation." pp. 234-241.

Address for correspondence:

Gi-Won Yoon

jstyoon96@gmail.com

Hyo-Chang Seo

sparkseo90@gmail.com

Choi Kyungmin

Rudals300@gmail.com

Segyeong Joo

sgjoo@amc.seoul.kr

심전도 데이터 증강 기법 – Graph Data Augmentation

임정화[1,2], 김경근[2], 박영준[3], 주성훈[2*], 장원석[1*]

연세대학교 의료기기산업학과[1]

VUNO[2]

원주세브란스기독병원 심장내과[3]

ECG Date Augmentation method– Graph Date Augmentation

Jeonghwa Lim[1,2], Kyunggeun Kim[2], YoungJun Park[3], Sunghoon Joo[2*], Wonseuk Jang[1*]

Department of Medical Device Engineering & Management, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea [1]

VUNO Inc.[2]

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea[3]

jeonghwa9234@yonsei.ac.kr[1,2], WS.Jang@yuhs.ac[1*]

Abstract

In this study, Graph Structure Based Data Augmentation, a technique optimized for ECG(electrocardiogram), and two concepts suitable for ECG characteristics applied to it are introduced. This technique was designed in the sense that although there is an ideal sensor attachment location for each ECG lead, angular perturbation may occur depending on the situation. In order to supplement this point, we proposed a data augmentation method tailored to the ECG's small change. Considering all cases, AUROC 0.008, Sensitivity 0.021 (2.1%), Specificity 0.018 (1.8%) performance improvement was shown. In addition, since this method has sufficient potential for development, further study on whether the performance is good in various tasks and models will be needed.

1. 연구 배경

심박동의 주기 중에 일어나는 심장의 전기적 활동 상태를 그래프상에 나타낸 것을 심전도(Electrocardiogram,ECG)라고 한다. 흔히 병원에서 심장 이상을 검사하기 위해 기본적으로 12-lead 심전도 측정을 한다. [1]

심전도로부터 부정맥, 심근경색증, 전해질 이상 등의 심장 상태 이상을 진단할 수 있다. 자동화된 알고리즘으로 심전도를 진단하는 computer generated diagnostic interpretation은 의료진의 심전도 판독을 보조하는 용도로 오래전부터 발전되어 왔다. 특히 최근에는 딥러닝 기술이 적용되면서 진단 할 수 있는 질환의 범위가 늘어나고 그 성능도 확연히 개선되었다. [2]

딥러닝 기술은 많은 분야에서 우수한 성능을 보여주고 있다. 이러한 우수한 성능을 보이는 데는 모델 구조가 데이터를 학습하기에 뛰어난 특성을 가지고 있을 뿐만 아니라, 충분한 양의 데이터와 데이터증강(data augmentation)기법을 사용하여 오버피팅(overfitting) 방지하였기 때문이다. 데이터 증강 기법의 핵심은 정확한 라벨을 유지하는 범위내에서 데이터를 합성하는 것이다. [3]

또한 심전도는 의료 분야에서 얻어지는 데이터이다. 의료 분야 데이터는 수집 및 이용이 비교적 쉽지 않고, 질환에 해당하는 충분한 양의 데이터가 존재하는 것이 아니기 때문에 데이터 증강 기법은 반드시 필요하다. Qingsong Wen et al. [3]은 다양한 시계열 데이터 증강 기법을 분류별 정리하여 소개한다. Kim et al. [4]은 심전도 lead 간의 상대적 위치를 고려한 graph augmentation 기법을 제안하여 딥러닝을 활용한 부정맥 진단에 효과가 있음을 보이기도 했다. 다만, graph augmentation이 심전도 진단 모델 성능 향상에 효과적인 방법임을 고려했을 때 hyperparameter 연구나 다양한 질환에 대한 적용 가능성 확인이 필요하다.

본 연구에서는 심전도를 위한 데이터 증강을 구현하기 위하여 'Graph Structure Based Data Augmentation Method' [4]의 기법을 차용하여 진행한다. 심전도, 뇌파(EEG)와 같은 의료데이터는 측정하는 과정에서 센서간 위치 차이로 인해 측정 lead간의 angular perturbation이 존재하게 된다. 따라서 제안한 방법은 의료데이터 내부의 본질적인 graph structure를 이용하여 데이터 증강 기법을 구현하고, performance와 robustness를 향상시켜보자는 것이다.

본 논문은 기존 graph augmentation 연구에서 심전도의 특성을 첨가하여 더 심전도에 최적화된 데이터 증강기법을 제시한다. 심전도는 limb lead(6lead)와 precordial lead(6lead)로 이루어진 12-lead라는 점과 lead 간에는 임상학적 의미가 있음을 이용한다. 또한, 모델의 일반화 성능을 더 높이고자 학습 iteration마다 graph augmentation이 적용되는 lead의 수와 종류를 무작위로 지정하는 방법을 적용한다.

2. 연구 방법

본 연구는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)에 준하여 진행되었으며, 원주세브란스기독병원의 IRB의 승인 (IRB No. CR322014)을 받았다. 연구에서 사용된 데이터는 12-lead 심전도 신호로, limb lead와 precordial lead로 구성되어있다. 사용된 심전도 데이터의 샘플링 주파수는 500 Hz 또는 250 Hz이며, 길이는 10 s이다.

$$A_{ij} = \mathbb{E}\left[\frac{\sum_{t=1}^{T}\left(x_t^{(i)}-\mu^{(i)}\right)\left(x_t^{(j)}-\mu^{(j)}\right)}{\sigma^{(i)}\sigma^{(j)}}\right],\ i \neq j$$

$$\tilde{X}^{(i)} = \sum_{j \neq i} A_{ij} X^{(j)}$$

$$\hat{X}^{(i)} = (1-\lambda) X^{(i)} + \lambda \tilde{X}^{(i)},\ \lambda \in [0,1]$$

공식1. 기본 수식 [4]

본 연구에 사용되는 수식은 공식1과 같다. X는 심전도(i, j는 서로 다른 lead), A는 두 lead간에 상관관계(correlation)를 나타내는 인접행렬이다. 생성된 심전도 $\tilde{X}^{(i)}$와 원래의 심전도 $X^{(i)}$ 의 convex combination으로 최종 심전도 $\hat{X}^{(i)}$가 구현된다. 해당 수식에서 λ 는 하이퍼파라미터로 튜닝이 필요하다.

Graph augmentation의 성능을 확인하기 위해서 HFrEF prediction task 학습 실험을 진행한다. HFrEF는 'HF with reduced ejection fraction'라고 하며 좌심실 심박출량 (ejection fraction, EF) 40% 이하인 경우를 의미한다.

학습시 사용된 모델은 SE-ResneXt 152 이며, 입력은 심전도 신호, 라벨은 HFrEF(1), non HFrEF(0) 이다.

본 논문에서는 추가로 2가지 Concept 을 제시한다. Concept 1은 12-lead내의 limb lead와 precordial lead를 나눠 공식1의 A를 구하고 심전도 $\tilde{X}^{(i)}$를 생성하는 것이다.(그림1) limb lead와 precordial lead는 측정시 센서의 부착 위치와 심장의 활동을 바라보는 면(plane)이 다르며, r axis의 차이가 존재할 수도 있다는 실험적 이해에서 시작한다.

Concept 2는 입력으로 사용될 lead를 선택하는 방법이다. 세부적으로 2가지 방법이 있는데, Combination(그림2)과 Choice(그림3)이 있다. 이는 학습 iteration마다 훨씬 더 다양한 데이터를 생성 및 적용하게 된다.

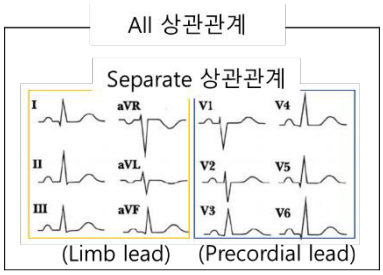


그림1. Concept 1 - Separate & All 상관관계

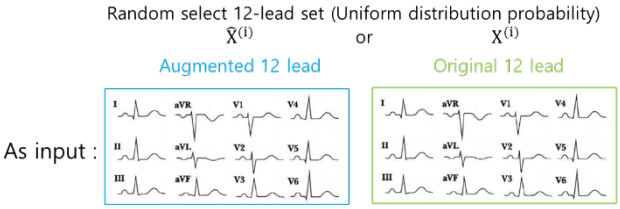


그림2. Concept 2 – Combination 방법

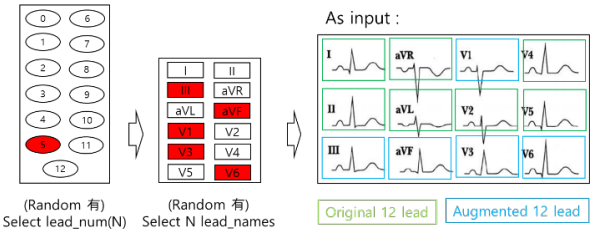


그림3. Concept 2 – Choice 방법

제시한 Concept들을 조합하여 실험 시나리오는 4가지이며, 실험1(Separate+Combination), 실험2(All+Combination), 실험3(Separate+Choice), 실험4(All+Choice)와 같다.

3. 연구 결과

데이터 증강 기법과 제안 Concept을 사용하여 HFrEF diagnosis task의 성능을 다음과 같이 표로 나타내었다. Baseline에 해당하는 실험은 graph augmentation을 적용하지 않고 최소 2개에서 4개의 모델을 학습하고, base이외 실험은 2개의 모델을 학습한 후 각 모델의 평균 성능을 기록한다.

상관관계	Task Label	Lambda	AUROC	Sensitivity	Specificity
(Reference) 12-Lead, Base			*0.9275*	*0.8466*	*0.8488*
실험 1 : Separate 상관관계 + Combination					
Separate	HFrEF	0.8	**0.9348**	0.8608	0.8598
Separate	HFrEF	1.0	0.9330	**0.8647**	**0.8630**
실험 2 : All 상관관계 + Combination					
All	HFrEF	0.5	**0.9307**	**0.8595**	**0.8590**
실험 3 : Separate 상관관계 + Choice					
Separate	HFrEF	0.8	**0.9352**	**0.8673**	**0.8665**
실험 4 : All 상관관계 + Choice					
All	HFrEF	0.8	**0.9339**	0.8647	0.8652
All	HFrEF	0.9	0.9367	**0.8673**	**0.8667**

그림4. 실험 1 ~ 4 시나리오 결과 표

그림4은 각 실험 시나리오에 대해 λ(공식1)를 변화시켜가며 실험한 후, 가장 좋은 성능을 보이는 λ값과 그때의 성능을 기록한 표이다. Base 실험의 성능은 AUROC 0.9275, Sensitivity 0.8466(84.66%), Specificity 0.8488(84.88%) 이며, 전체 실험에서의 최고 성능은 AUROC 0.9352, Sensitivity 0.8673(86.73%), Specificity 0.8667(86.67%)이다. 본 연구에서 제안한 데이터 증강 기법을 사용하여 학습을 시킨 경우의 성능이 AUROC 0.008, Sensitivity 0.021(2.1%), Specificity 0.018(1.8%) 향상을 보였다. 이는 데이터 증강 기법으로도 충분히 모델의 성능을 향상시키기에 적절하다는 가능성을 보여준다. 또한, 심전도의 데이터를 이용한 데이터 증강 기법에서 성능 향상을 보였으므로, 심전도의 특성에 맞는 적절한 데이터 증강 방법임을 설명한다.

하지만 위 실험 결과는 한가지 task와 한가지 구조의 딥러닝 모델에서 학습되었기에, 다양한 task와 모델에서도 학습 성능의 향상을 보이는지 확인해 볼 필요가 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(범부처)의 재원으로
범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구이다. (과제번호:RS-2022-KD000263)

5.참고 문헌

[1] Yun-shik Choi. "Clinical Electrocardiography Fifth Edition". *Seoul National University Press*. pp.15-20, 2009.

[2] Oliver Faust. "Deep learning for healthcare applications based on physiologicalsignals: A review" *Computer Methods and Programs in Biomedicine 161,* 2018, 1-13

[3] Qingsong Wen. "Time Series Data Augmentation for Deep Learning : A Survey", *Accepted by the 30th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)*, 2021

[4] Kyung Geun Kim. Byeong Tak Lee. "Graph Structure Based Data Augmentation Method", arXiv:2205.14619

메틸화된 DNA 검출을 위한 폴리디아세틸렌 기반의 이중-신호 광학 센서

사공희연[1], 정윤경[1,2,*]

인제대학교 나노융합공학과[1] & 의공학과[2]

Polydiacetylene-based Dual-Signal Optical Sensor for Detection of Methylated DNA

Hee Yeon Sagong[1], Yun Kyung Jung[1,2,*]

[1]Department of Nanoscience and Engineering & [2]School of Biomedical Engineering, Inje University, Korea

[*]ykjung9@inje.ac.kr

Abstract

DNA methylation is one of the epigenetic modifications, which causes chemical modification without changing the DNA sequence by adding a methyl group at the carbon-5 position of the cytosine ring. The silencing of tumor suppressor genes resulting from hypermethylation within the promoter region of oncogenes not only leads to abnormal cell proliferation and mutation, but also contributes to the pathogenesis of cancer. Therefore, methylated DNA is a potential biomarker for cancer diagnosis, and it is important to develop a convenient, simple, rapid, and highly sensitive methylated DNA detection system. Herein, we propose a dual sensor for detecting methylated DNA by colorimetric and fluorescent signals of 5-methylcytosine antibody functionalized polydiacetylene (5-mC Ab-PDA) vesicles.

1. 연구 배경

후성 유전적 변형 중 하나인 DNA 메틸화 (DNA methylation)는 DNA 서열을 변경하지 않고 사이토신 (cytosine) 고리의 탄소 5번 위치에 메틸기가 추가됨으로써 화학적 변형이 발생한다 [1]. 암 유전자의 프로모터 영역 내의 과메틸화는 종양 억제 유전자의 침묵을 일으키며, 이는 유전자의 발현 양상이 변화시킨다 [2]. 이러한 변화는 세포의 비정상적인 증식 및 돌연변이를 유발할 뿐만 아니라 암의 발병에도 계속적인 기여가 시사되고 있다 [3]. 따라서 DNA 메틸화의 변화는 암 발생의 중요한 요소로 인식 되며, 메틸화된 DNA (methylated DNA)의 검출 및 진단 기술에 대한 연구가 절실히 요구되는 바이다.

Polydiacetylene (PDA)는 온도, pH, 용매 및 리간드-수용체 상호 작용 등과 같은 외부 자극에 반응하여 독특한 색채 및 형광 전이로 인해 광학적 프로브로서 활용된다. 디아세틸렌 리포좀은 화학 개시제 없이 254 mm 자외선 (UV) 또는 감마선(γ) 조사에 의해 탄소 사슬의 이중삼중 결합이 교대로 배열된 중합체 골격을 형성하여, 결과적으로 청색의 PDA 를 나타낸다. 외부 자극은 PDA 백본 (backbone)의 구조적 변화를 유발하며, 이때 청색에서 적색 및 무 형광에서 적색 형광으로 PDA 의 색상 및 형광 전이를 유도한다. 이러한 독특한 광학적 특성으로 인해 폴리디아세틸렌은 생물학적 분자를 검출하기 위한 광학적 바이오센서로서 활용될 수 있다.

본 연구에서는 methylated DNA 를 검출하기 위해 5-메틸사이토신 (5-methylcytosine; 5-mC)에 특이적으로 결합할 수 있는 5-메틸사이토신 항체(5-methylcytosine antibody; 5-mC Ab)를 PDA 에 기능화하여 5-mC Ab-기능화된 PDA (5-mC Ab-PDA)를 개발하였다 (**그림 1a**). 이는 5-mC Ab-PDA 의 광학적 특성을 통해 별도의 장비 없이 육안으로 methylated DNA 를 비색 및 형광 신호로 검출할 수 있다 (**그림 1b**). 따라서 이러한 검출 시스템은 향후 암의 조기 진단 분야의 발전에 기여할 수 있을 것이다.

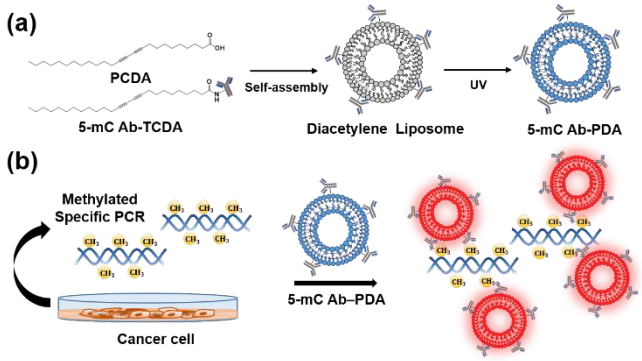


그림 1. (a) methylated DNA 검출을 위한 5-메틸사이토신 항체 기능화된 폴리디아세틸렌 (5-mC Ab-PDA)의 합성 개략도. (b) 5-mC Ab-PDA 를 사용한 methylated DNA 의 비색 및 형광 검출 과정.

2. 연구 방법

(1) 5-메틸사이토신 항체로 기능화된 폴리디아세틸렌 (5-mC Ab-PDA)의 합성

Methylated DNA를 검출하기 위해, 먼저, 5-methylcytosine (5-mC)에 특이적으로 결합하는 5-methylcyrosine antibody (5-mC Ab)를 NHS-terminated diacetylene monomer (TCDA-NHS)와 결합하여 5-methylcytosine antibody-decorated diacetylene monomer (5-mC Ab-TCDA)를 합성하였다. 이후, matrix monomer로 10,12-pentacosadiynoicacid (PCDA) 및 합성된 5-mC Ab-TCDA의 몰 비를 7:3으로 구성하여 지질 박막 수화법을 통해 합성되었다. 그런 다음, 자가조립된 디아세틸렌 리포좀은 254 nm 자외선(UV) 광중합을 통해 청색의 5-mC Ab-PDA로 준비되었다.

(2) 메틸화 특이적 중합효소연쇄반응 (PCR)

결장암 세포주인 HT-29로부터 얻어진 genomic DNA (gDNA)는 바이설파이트 전환 (Bisulfite conversion) 처리를 하여 메틸화되지 않은 사이토신을 우라실로 치환하였다.

처리된 DNA는 메틸화 특이적 프라이머를 사용하여 중합효소연쇄반응 (PCR)을 통해 증폭하였다. 증폭된 DNA 산물은 1% 아가로스 겔 전기영동을 통해 시각화하였으며, DNA 정제를 통해 준비되었다.

(3) 5-mC Ab-PDA를 이용한 methylated DNA의 비색 및 형광 검출

청색의 5-mC Ab-PDA는 증폭된 methylated DNA와 실온에서 30분 동안 반응되었다. 이로부터 변화된 5-mC Ab-PDA의 비색 및 형광 신호는 자외선/가시광선 분광광도계 및 마이크로어레이 스캐너를 통해 측정되었다.

3. 연구 결과

제조된 청색의 5-mC Ab-PDA는 자외선/가시광선 분광광도계를 통해 특성화되었다 (**그림 2**). 합성된 5-mC Ab-PDA는 약 640 nm에서 최대 흡수 피크를 나타내었으며, 약 260 nm에서 5-mc Ab에 해당하는 피크의 형성을 나타내었다. 따라서, 이는 PDA에 5-mc Ab가 성공적으로 기능화되었음을 시사한다.

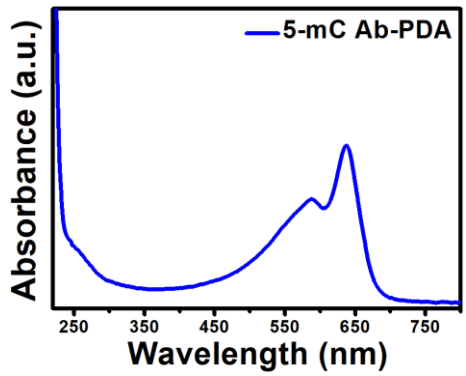


그림 2 청색 5-mC Ab-PDA의 UV-vis 스펙트럼.

그런 다음, 5-mC Ab-PDA는 다양한 농도의 methylated DNA와 반응하였다. Methylated DNA의 농도가 증가함에 따라 청색의 5-mC Ab-PDA는 보라색으로 비색 전이를 나타내었다 (**그림 3, inset**). 이는 분광광도계를 통해 측정되었으며, 0 nM에서 약 640 nm의 최대 흡수 피크는 methylated DNA의 농도가 증가함에 따라 약 640 nm 및 540 nm에서 흡수 피크 강도는 점진적으로 감소 및 증가하였다 (**그림 3**). 이러한 결과는 5-mC Ab-PDA가 methylated DNA와 특이적으로 반응하여 비색으로 검출이 가능함을 입증한다.

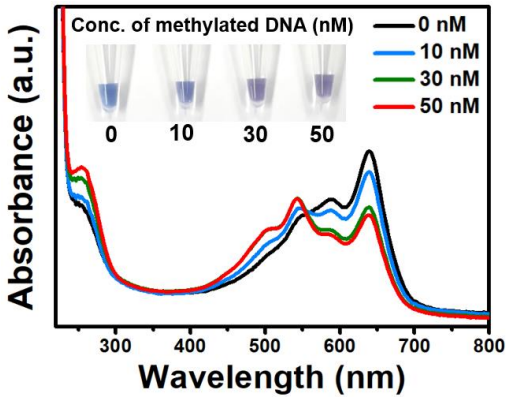


그림 3 Methylated DNA의 상이한 농도 (0-50 nM)에 대한 5-mC Ab-PDA의 UV-vis 흡광도 스펙트럼 (inset: 각 농도에 대한 5-mC Ab-PDA의 사진).

Methylated DNA에 대해 더 민감한 검출을 수행하기 위해, 더 낮은 methylated DNA의 농도 범위 (0-10 nM)에 대한 5-mC Ab-PDA의 형광 신호를 분석하였다. **그림 4**는 0-10 nM 농도의 methylated DNA에 대한 5-mC Ab-PDA의 형광 강도를 보여준다. 5-mC Ab-PDA의 적색 형광 신호는 methylated DNA의 농도가 증가함에 따라 점차적으로 증가하였다. 이러한 모든 결과는 5-mC Ab-PDA의 비색 및 형광 신호에 의해 methylated DNA를 광학적으로 검출할 수 있음을 보여준다.

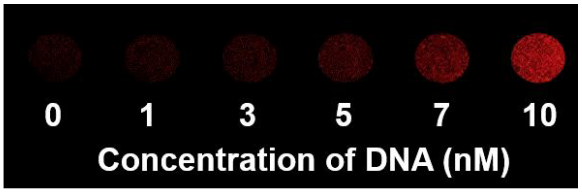


그림 4 다양한 농도 (0-10 nM)의 methylated DNA에 대한 5-mC Ab-PDA의 형광 신호 이미지.

4. Acknowledgements

이 연구는 Ministry of Trade, Industry & Energy (MOTIE, Korea)의 지원 (20009356) 및 National Research Foundation of Korea (NRF)의 지원 (NRF-2022R1A2C1009383)을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] Moore, Lisa D., Thuc Le, and Guoping Fan. "DNA methylation and its basic function." *Neuropsychopharmacology*, 38.1, 23-38, 2013

[2] Herman, James G., and Stephen B. Baylin. "Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation." *New England Journal of Medicine*, 349.21, 2042-2054. 2003

[3] Kulis, Marta, and Manel Esteller. "DNA methylation and cancer." *Advances in genetics* 70, 27-56, 2010

An Enhanced 3D Residual Channel Attention Network for CT image Super-resolution

Yu Jin Seol[1,2,*] and Jae Sung Lee[1,2,3]
Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University Graduate School, Seoul, Korea[1]
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Korea[2]
Brightonix Imaging Inc., Seoul, Korea[3]
[*]tjfwlgns0518@gmail.com

Abstract

In medical imaging, the development of deep learning-based super-resolution (SR) has been discussed widely, due to the degradation of image resolution can adversely affect the performance of the medical image-based diagnosis. Particularly, the quality of three-dimensional (3D) medical data as computed tomography (CT) has been still much interrupted in data compression for transmission and storage, and by the noise during the process of imaging. Therefore, here we proposed the enhanced SR method which is characterized by 3D residual network with channel attention modules. It can infer high-frequency details and assist clinical approaches by providing reconstructed high-resolution images from low-resolutions.

1. Introduction

In analyzing medical images, the textures information and details of pathology are crucial to determine clinical staging of lesions. High resolution images can improve the performance of diagnosis of radiologists and even computer-aided system. However, the data compression for transmission and storage and the noise in the process of imaging always caused the degradation of the medical image resolution. For three-dimensional (3D) images as computed tomography (CT), particularly, there are still limits to storing and sharing images at high resolution due to the large data capacity. In addition, recent researchers have faced challenges for higher image resolution and less X-ray exposure for patients. Super-resolution (SR) offers a practical alternative to alleviate degradation of image resolution by reconstruct low-resolution images to high-resolution. SR algorithms can infer missing information from its corresponding low-resolution images and create higher resolution images. Recently, numerous deep learning-based SR methods has proposed various network structures. Several studies have proved that reconstructed images by SR aid significant improvement of performance in detection network. However, it has been sill limited that promoting medical image-based diagnosis. In the case of 3D CT images with low resolution, there are more pixels to be compensated than two-dimensional (2D) images, and the detail of high frequency needs to be reconstructed more precisely. Therefore, here we proposed the enhanced SR method which is characterized by 3D residual network with channel attention modules. It can assist high-level clinical approaches by providing reconstructed high-resolution images and it is expected to lead to more accurate diagnosis.

2. Materials and Method

- data materials

We utilized the open source of chest CT images provided by Kaggle, which is collected by medical hospitals in Moscow, Russia. The collected data were randomly selected to 200 normal patients' data to use in experiments, and they were divided into 170 and 30 cases as training and test sets, respectively. For SR training, the original data took 8-fold data reduction to reconstruct low resolution for training. In consideration of computing power, we used patches of voxel size 64×64×64 from low-resolution image and the corresponding high-resolution image as input.

-Network architecture

The proposed enhanced SR framework is composed as Fig 1, which has three important approaches. Our network architecture is concentrated to enhance performance based on Residual channel attention network (RCAN) [1]. We consisted of networks using baseline of Residual network (ResNet) with skip connections. However, as a general ResNet framework has residual blocks connected with batch normalization which works image deblurring and prevents flexible feature extraction for SR, we removed batch normalization layers in training process [2]. It saves computing power that batch normalization consumes and allows the same amount of memory to be used for deeper convolutional layer. Consequently, we can build up a larger model which can achieve more improved performance under the limited computational resource.

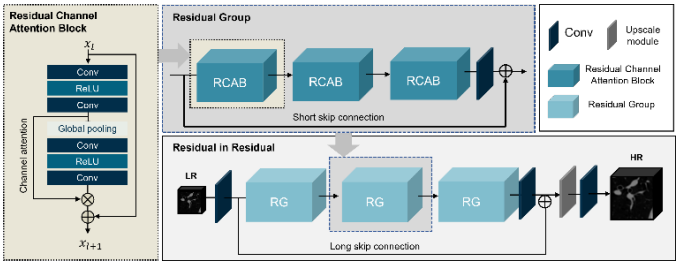


Fig 1. The architecture of proposed network

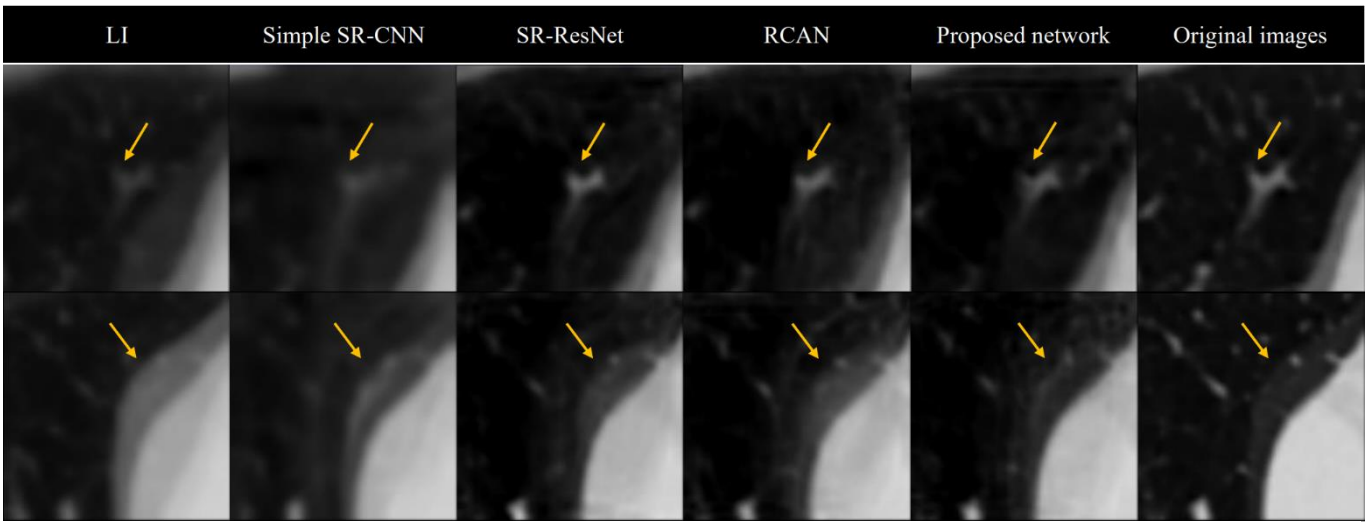


Fig 2. Visual comparison of our networks with other works on ×8 super-resolution of CT images

The other one is the residual in residual structures of proposed network. The residual blocks without batch normalization layers are consisted of residual group with short skip connection. And the residual groups are consisted of residual structure with long skip connection. The residual in residual structure is a baseline of RCAN, which allow to train very deep convolutional neural network for image SR with high performance. In the case of our network, as normalization layers were removed, it has a deeper framework than a general residual block of RCAN. For those reasons, we configured the factor rescale to 0.1 to limit the number of feature parameters and prevent over-fitting. At last, in order for the network to focus on more informative features, independent features' channels were exploited through channel attention. We took the channel spatial information by using global average pooling, and the residual component in residual blocks are adaptively rescaled with channel attentions.

- Comparison analysis

In order to implement comparison analysis of the SR performance with our network, linear interpolation (LI) and various CNN (convolutional neural network)-based SR models were applied to SR on same test datasets. We applied to linear interpolation, simple SR-CNN, SR-ResNet, RCAN models as comparative groups, and each performance was quantitatively measured by SSIM and PSNR.

3. Results

In this experiment, we compared our method with linear interpolation, simple SR-CNN, SR-ResNet, RCAN. Table 1 shows the SSIM and PSNR results measured by each method. Our CNN model achieved 0.731 of SSIM and 30.58 of PSNR, which behaves best among other works. Also, the visual results of each work on ×8 super-resolution of CT images are shown as Fig 2.

Table1. 3D super-resolution results of proposed model and other works. The best result on each column is highlighted in bold.

Method	SSIM	PSNR
LI	0.678	27.24
Simple SR-CNN	0.685	28.70
SR-ResNet	0.714	29.83
RCAN	0.702	29.89
Our CNN model	**0.731**	**30.58**

4. Conclusions

In this paper, we proposed a residual channel attention network which has more deep residual blocks and prevent excessive feature extraction resulting in over-fitting for image SR. As the results, the proposed model shows that it can achieve 4.1% and 2.3% of improvement on SSIM and PSNR, relatively, compared the second best, RCAN. It means that our network can improve quantitative and qualitative CT analysis, which has even data compression and noise by SR. Still, as it has several challenges in dilemma of image blurring and remarkable abnormalities in the SR process, we will try to extract features on the edge of clinical tissues and build up with dense layers to improve the performance on CNN framework in future.

References

[1] Zhang, Yulun, et al. "Image super-resolution using very deep residual channel attention networks." Proceedings of the European conference on computer vision (ECCV). 2018.

[2] Nah, Seungjun, Tae Hyun Kim, and Kyoung Mu Lee. "Deep multi-scale convolutional neural network for dynamic scene deblurring." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2017.

Data sources

[3] - Paiva, O., 2020. CORONACASES.ORG - Helping Radiologists To Help People In More Than 100 Countries! | Coronavirus Cases. [online] Coronacases.org. Available at: <link> [Accessed 20 March 2020].

Multi-class paranasal sinuses segmentation using 3D-Unet

Juhui Lee[1,2] , Young Jae Kim[1,2] , Seon Tae Kim[3,4,5] , Kwang Gi Kim[1,2,5,6*]
[1]Department of Biomedical Engineering, College of Health Science, Gachon University, Republic of Korea
[2]Medical Devices R&D Center, Gachon University Gil Hospital, Republic of Korea
[3]Medical Device Convergence Center, Gachon University Gil Hospital, Republic of Korea
[4]Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gachon University Gil Hospital, Republic of Korea
[5]Pre-medicine Course, College of Medicine, Gachon University, Republic of Korea
[6]Department of Health Sciences and Technology,
Gachon Advanced Institute for Health & Sciences and Technology (GAIHST), Gachon University, Republic of Korea
[*]kimkg@gachon.ac.kr

Abstract

Paranasal sinuses are a group of four paired air-filled spaces that surround the nasal cavity. Sinusitis results from blocked spaces and poor ventilation and excretion. According to statistics from the Health Insurance Review and Assessment Service's Health Big Data Open System, 1,085,920 cases of chronic sinusitis that lasted for more than three months were found in 2021. Chronic sinusitis can lead to minor symptoms such as nasal congestion, persistent pus, facial pain, complications such as decimated facility sense, headache, middle ear inflammations, and bronchitis. If the sinus structure is the cause of chronic sinusitis or drug treatment is not practical, a sinus endoscopy surgery is performed. Otolaryngologists use navigation systems that assist in analyzing anatomical structures and helping to progress surgery. It overcomes restrictions on the surgical field of view, helps to avoid normal mucosal tissue, and removes only lesions that are invaded by inflammation. Therefore, it is necessary for the structure of the sinus can be accurately identified in the CT image to improve the performance of the sinus navigation. Therefore, this paper includes simultaneously segmenting five classes of paranasal sinuses and backgrounds with a CNN-based 3D-Unet model. We used two conditional probabilities to compare and quantitatively analyze the experimental results: IoU and mean IoU. Each IoU(background, frontal sinus, ethmoid sinus, sphenoid sinus, maxillary sinus) is 0.626, 0.746, 0.512, 0.781, 0.698, and mean IoU is 0.672. The automatic paranasal sinuses segmentation model proposed in this paper can help the otolaryngologist accurately diagnose and plan surgery through CT images of patients with chronic sinusitis. In addition, it is expected to increase surgical safety and effectiveness by combined with a surgical navigator system.

1. Introduction

Paranasal sinuses are a group of four paired air-filled spaces that surround the nasal cavity. Sinusitis results from blocked spaces and poor ventilation and excretion [1].

According to statistics from the Health Insurance Review and Assessment Service's Health Big Data Open System, 1,085,920 cases of chronic sinusitis that lasted for more than three months were found in 2021 [2].

Chronic sinusitis causes symptoms such as nasal congestion, persistent pus, facial pain, and postnasal drip. If it progresses further, it complains of the decreased olfactory sense, headache, and decreased concentration and may cause middle ear inflammations or bronchitis. If the patients have bronchial asthma, these symptoms can worsen. Since the paranasal sinuses are close to the eyes and the brain, cellulitis can occur around the eyes, and complications such as epidural or subdural abscess, meningitis, cerebral abscess, and osteomyelitis can occur.

Treatments of chronic sinusitis include methods using drugs and surgical treatment through surgery. If the sinus structure is the cause of chronic sinusitis or drug treatment is not practical, a sinus endoscopy surgery is performed. Before sinus endoscopy surgery, an otolaryngologist determines the extent of intracranial lesions through CT(Computer tomography) images. Otolaryngologists use navigation systems that assist in analyzing anatomical structures and helping to progress surgery [3]. When the patient has attached a sensor that can track the location on the forehead, the navigation system guides the exact location of the surgical device during surgery based on CT images. It overcomes restrictions on the surgical field of view, helps to avoid normal mucosal tissue, and removes only lesions that are invaded by inflammation.

Therefore, it is necessary for the structure of the sinus can be accurately identified in the CT image to improve the performance of the sinus navigation.

Recently, the developments of hardware technology caused an environment in which deep learning technology can be used. Accordingly, deep learning technology is being applied in various fields.

In particular, CNN(convolutional neural network) is actively used in various medical imaging fields. CNN can obtain various kinds of local features extracted through some nonlinear filters and learn through various kinds of local and global features to obtain phase-independent constancy, resulting in solid segmentation results in the external environment.

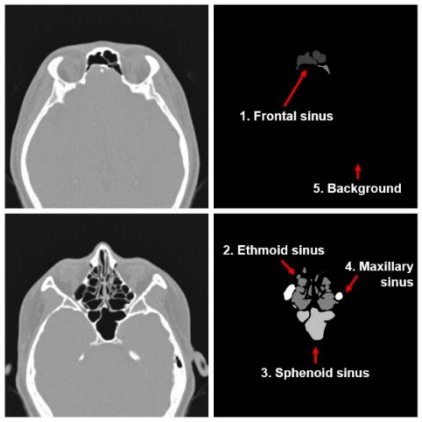
Although studies that segment paranasal sinuses have been reported in various ways, a study that segments four Paranasal sinuses simultaneously into three dimensions based on deep learning has yet to be reported. Therefore, this paper proposes simultaneously segmenting five classes of paranasal sinuses and backgrounds with a CNN-based 3D-Unet model.

2.Methods

In this study, we collected 38,517 head CT images of 197 patients with chronic sinusitis. The collected images are composed of a Dicom format and have a size of 512 pixels

wide and 512 pixels long.

As shown in Figure 1, we found the frontal sinus, ethmoid sinus, sphenoid sinus, and maxillary sinus regions to generate the learning data in the entire head images. The region of interest of 5 classes was manually inspected and directly by clinicians to create mask images. Mask images were used as correct answer data and for model learning and verification.



(a) (b)

Figure 1. Example of CT image
(a) entire head CT image, (b) 5 class mask image

Of the 197 data collected, 132 were used as learning data, and 33 were used as tuning data for the learning process. In addition, 32 were used as test data to verify the final learning model.

We resized the image size to 256 pixels by 256 pixels, considering the system memory to train the 3D deep learning model.

The input and output images' horizontal, vertical, and depth should be the same for deep learning using convolutional neural networks. Therefore, we added the required depth of zero images to data with fewer depths than 256 pixels.

The convolutional neural network used the 3D U-Net model in this study, as shown in Figure 2 [4]. The U-Net model is a structure that utilizes encoding and decoding steps again through skip connection. When restoring an image using a network, it can restore without losing the detailed area of the original image, so the quality of the resulting image is excellent.

In the learning environment, batch size was set to 1, epochs to 200, and the learning rate was set to 0.0001.

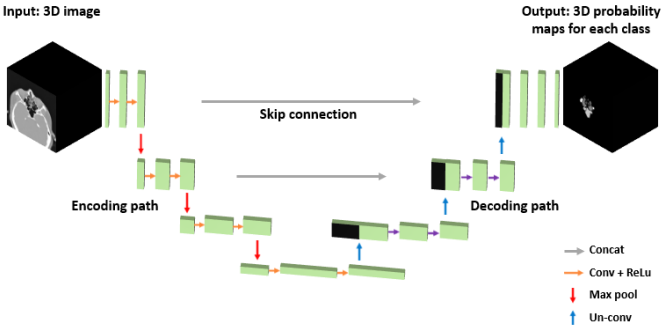


Figure 2. 3D U-Net architecture

3. Results

In this paper, we used a 3D convolutional neural network to train the segmentation model on the background, frontal sinus, ethmoid sinus, spinoid sinus, and maxillary sinus in head CT images.

We used thirty-two test data to verify the learned model's performance. Figure 3 compares the results manually segmented by experts and automatically segmented by the learned 5class model.

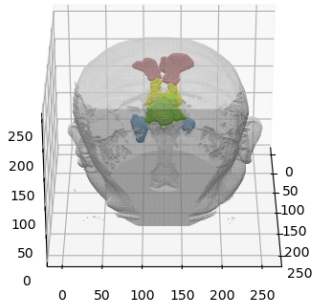


Figure 3. Results of the trained model

We used two conditional probabilities to compare and quantitatively analyze the experimental results: IoU(Intersection over Union) and mean IoU. IoU is a method of checking how much the prediction area overlaps with the ground truth, and the equation is as follows.

$$IoU = \frac{ground\ truth \cap prediction}{ground\ truth \cup prediction}$$

Mean IoU is the average value of IoU obtained for each class. Table 1 shows each class's IoU result, and the mean IoU is 0.672.

Background	Frontal	Ethmoid	Sphenoid	Maxillary
0.626	0.746	0.512	0.781	0.698

Table 1. Conditional probability results of the trained 3D segmentation model.

The automatic paranasal sinuses segmentation model proposed in this paper can help the otolaryngologist accurately diagnose and plan surgery through CT images of patients with chronic sinusitis. In addition, it is expected to increase surgical safety and effectiveness by combined with a surgical navigator system.

4. Acknowledgements

This research was funded by the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korean government (Ministry of Science and ICT, Ministry of Trade, Industry and Energy, Ministry of Health & Welfare, Ministry of Food and Drug Safety) (Project Number: 202011B06-02).

5. References

[1] D. L. Hamilos. "Chronic sinusitis." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol 106, No.2, p.213-227, 2000

[2] http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfo.do. Accessed on 1 Jul 2000.

[3] S. A. Karpischenko, E. V. Bolozneva, P. R. Bibik, E. S. Karpischenko. "Potential of computer-assisted navigation systems in the surgical treatment of chronic sinusitis, nasal cavity and paranasal sinuses tumors." *Vestnik otorinolaringologii*, Vol 84, No.4, p.6-12, 2019

[4] C. Wang, T. MacGillivray, G. Macnaught, G. Yang, D. Newby. "A two-stage 3D Unet framework for multi-class segmentation on full resolution image." *arXiv preprint arXiv*, Vol 1804, No.04341, 2018

비지도 학습 기반의 멀티 슬라이스 이미지 디노이징 프레임 워크

전선영[1*], 최장환[†]

이화여자대학교 엘텍공과대학 휴먼기계바이오공학부

Unsupervised learning-based multi-slice image denoising framework

Sun-Young Jun[1*], Jang-Hwan Choi[†]

Division of Mechanical and Biomedical Engineering, Graduate Program in System Health Science and Engineering, Ewha Womans University, Korea

[*]sunyounge_@gmail.com

Abstract

Computed tomography (CT) is one of the most important imaging techniques in the medical field. However, radiation exposure from repeated CT scans raises the risk of cancer in patients, raising public concern. To solve this problem, the as low as reasonably achievable (ALARA) principle was adopted, and recently, deep learning-based low-dose (LDCT) noise removal studies have been actively carried out and have shown promising results. However, existing methods require a noisy LDCT image and a clean reference image (NDCT) pair. It is clinically impossible to obtain large amounts of well-paired data pairs and it is more practical to train without clean references. In this paper, an LDCT denoising method based on unsupervised learning that does not require a clean image was proposed. Among the continuous frames, the middle frame is set as the target, and noise is effectively removed through the network composed of Attention Gate (AG) block and U-Net. We validate the effectiveness of the unsupervised learning framework through various experiments and compare our proposed method with several state-of-the-art supervised and unsupervised learning. It shows that our proposed method achieves high performance in terms of quality and quantity compared to other existing methods. Our framework does not require large amounts of well-paired training data pairs and is more flexible in real clinical scenarios.

1. 연구 배경

컴퓨터 단층 촬영(CT)은 임상, 산업 및 기타 어플리케이션 분야에서 유용하게 사용되는 영상 촬영 기법 중 하나이다. 하지만 피폭 선량이 높기 때문에 반복적인 방사선에 노출될 경우 인체에 유해하며 심각한 경우 암 및 기타 질병을 유발한다. 이와 관련해서 관전류 또는 전압을 낮추어 방사선 노출을 줄인 저 선량 CT(LDCT)가 많이 사용되고 있다. 하지만, 방사선량과 화질 간에는 상충 관계에 있어 방사선량을 줄이면 CT 이미지에 심각한 인공물이 나타나며 이미지 품질이 저하된다. 이렇게 낮은 품질의 CT 영상은 의사의 진단을 방해하는 요인이 된다. 따라서 방사선량을 최소화하면서 고품질의 LDCT 영상을 재구성하는 연구들이 많이 진행되고 있다. 최근 몇 년 동안, Convolutional Neural Network(CNN)을 이용하여 의료 영상 처리에 대한 새로운 관점을 제공하였으며 LDCT 영상의 품질을 향상시키고 노이즈를 효과적으로 줄이는 결과를 보여주었다. 하지만 대부분의 딥러닝 방법은 지도 모델에 속하며 고품질의 LDCT 영상을 얻기 위해서는 잘 페어 된 노이즈 한 LDCT 이미지와 깨끗한 고선량 참조 이미지(NDCT) 이미지 쌍을 훈련 데이터로 필요로 한다. 하지만 이는 임상 시나리오에서 얻기 어려우며 확보하기 위해서는 많은 비용과 오랜 시간이 걸린다. 본 논문에서는 잘 페어 된 대규모의 데이터 셋이 필요로 하지 않은 노이즈 제거를 위한 비지도 학습 기반의 프레임워크를 제안한다. 이는 학습 과정에서 어떠한 NDCT 영상이 필요하지 않으며 노이즈를 효과적으로 제거하여 고품질의 영상으로 재구성한다.

2.연구 방법

Noise2Noise[1]는 두개의 스캔에서 동일한 컨텐츠를 가진 서로 독립적인 노이즈 분포를 통해 깨끗한 참조 없이도 노이즈를 효과적으로 제거함을 보여준다. Noise2Noise[1]는 두개의 스캔에서 동일한 컨텐츠를 가진 서로 독립적인 노이즈 분포를 통해 깨끗한 참조 없이도 노이즈를 효과적으로 제거함을 보여준다. 연속적인 LDCT 프레임들은 인접하며 슬라이스 간에 강한 유사성을 지니고 있다[2]. 따라서 인접한 LDCT 프레임 간에는 해부학적 구조가 매우 유사하며 노이즈가 랜덤하게 변화하여 독립적인 노이즈 분포를 지니고 있다.

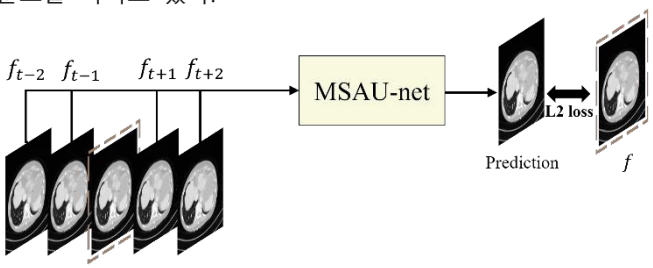


그림 1. LDCT 노이즈 제거 프레임워크 전체 구조도

본 연구에서는, 그림 1에서 보이는 것처럼 인접한 연속적인 LDCT 이미지로부터 가운데 프레임의 노이즈를 예측하도록 함으로써 깨끗한 참조 이미지 없이도 노이즈를 효과적으로 제거한다. 그림 2는 제안하는 MSAU-Net의 세부적인 전체 구조도를 보여준다. 노이즈 제거 네트워크는 U-Net[3] 모델에 Attention Gate (AG)[4]를 통합시킨 구조이다. U-Net은 입력 이미지의 특징을 포착하기 위해 차원을 축소하는 인코딩 단계와 고차원 이미지로 복원하는 디코딩 단계가 스킵 연결을 통해 서로 대칭 형태로 구성되어 있다. 우리는 최대로 PSNR을 높이기 위해 AG를 사용한다. 이 AG는 인코더로부터 추출된 인풋 피쳐맵과 attention 계수 간의 element-wise multiplication으로 계산된다. AG는 유용한 특징을 강조하면서 입력 영상에서의

관련도가 적은 영역에서 활성화를 억제함으로써 예측에서의 정확도와 민감도를 높인다[]. 본 논문에서는 Attention U-Net의 학습 환경으로 배치 사이즈(Batch Size) 32, 에폭(Epochs) 200, 학습률(Learning Rate)은 0.001로 설정하였다. 또한 학습 데이터양을 증가시키고 Computation load를 줄이기 위해 전체 이미지가 아닌 랜덤하게 패치 된 120 × 120 사이즈의 패치 이미지로 학습한다. Multi-scale feature은 연속적인 멀티 프레임 간의 서로 연관된 추가적인 정보들을 추출하기 위해 다양한 Convolutional kernel을 사용한다. 본 논문에서는 32개의 필터를 가진 3×3, 5×5, 그리고 7×7의 Convolutional kernel을 사용하여 다양한 스케일의 피쳐맵을 추출하는데 사용한다. MSAU-Net의 예측값과 가운데 프레임 간의 제곱 오차의 합인 L2 loss를 사용하여 학습을 진행한다.

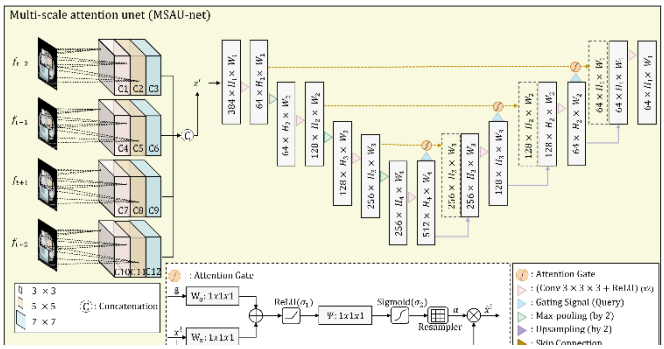


그림 2. Multi-scale Attention U-Net (MSAU-Net) 구조도

3. 연구 결과

본 논문에서는 총 10개의 환자에 대한 CT 볼륨에 대해 5% 선량의 노이즈를 삽입한 Mayo CT[8] 이미지 데이터 셋을 사용하여 비지도 학습방법인 BM3D, NLM, Noiser2Noise, Noisy-As-Clean에서의 디노이징 성능을 평가하였다. 학습 모델에 대한 성능 평가 지표는 peak signal-to-noise ratio (PSNR)과 structural similarity index measure (SSIM)을 사용하였다. 본 논문에서는 각각의 벤치마크 알고리즘을 사용하여 각 결과 이미지들 간의 비교를 통해 질적 성능 평가를 실시하였다.

	BM3D	NLM	N2N	N2C	Ours
PSNR	28.34	21.22	30.71	31.19	**34.79**
SSIM	0.6527	0.6426	0.6330	0.6531	**0.7891**

표 1. Mayo 데이터 세트에 대한 다양한 알고리즘에 의한 정량적 평가 결과

표 1에서 보이는 것처럼, 제안한 방법이 가장 높은 PSNR과 SSIM 값을 달성한다.

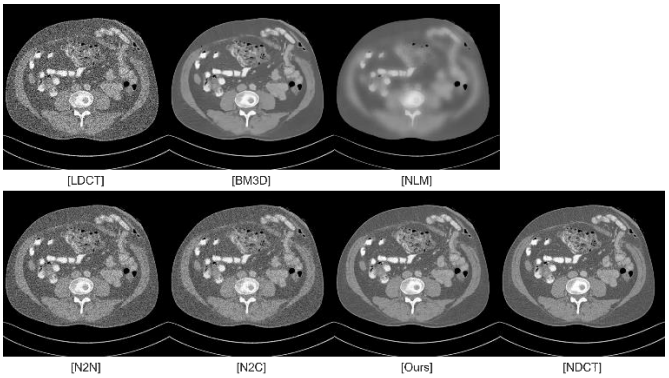


그림 3. 벤치마크 알고리즘 디노이징 결과

그림 3은 비지도 학습 기반의 디노이징 알고리즘을 사용하여 얻은 노이즈가 제거된 결과 이미지들을 보여준다. 그림 3에서 보이는 것처럼, LDCT 이미지는 심각한 노이즈로 인해 낮은 이미지 퀄리티를 보이며 이는 미세한 조직 구조들을 구별하기 어렵게 만든다. 반면에 다양한 벤치마크 알고리즘들은 LDCT 이미지에서 노이즈와 잡음들을 효과적으로 제거하는 결과를 보여준다. 하지만 BM3D[6]와 NLM[7]에서는 매우 흐릿하여 해부학적 구조가 선명하게 보이지 않는 결과 이미지들을 보여준다. 또한, Noiser2Noise와 Noisy-As-Clean[5]과 같은 딥러닝 기반의 방법들은 노이즈가 충분히 제거되지 않은 결과 이미지를 보인다. 그에 반해, 제안한 방법에 대한 결과 이미지에서는 미세 조직들이 선명하게 보존되며 노이즈가 효과적으로 제거되어 결과적으로 NDCT 이미지와 가장 가까운 결과를 보인다.

4. 고찰 및 결론

본 연구에서는 LDCT 노이즈 제거 대한 비지도 학습 기반의 프레임워크를 제시한다. LDCT 노이즈 제거 성능을 평가하기 위해 비지도학습 기반의 딥러닝 모델들을 통해 Mayo 임상 데이터셋에 5%의 선량 노이즈를 추가하여 각 모델 간 성능을 비교 검증하였다. 객관적 성능을 평가하기 위해 PSNR과 SSIM값을 측정하였고 지각적 성능을 평가하기 위해 각 벤치마크 결과 이미지들을 비교하였다. 제안된 방법이 임상 데이터에서 노이즈를 효과적으로 제거하고 미세 조직을 보존함으로써 지각 품질을 향상시키는 결과를 보여준다. 연속적인 다중 프레임으로부터 가운데 프레임을 예측하여 깨끗한 이미지가 필요하지 않은 비지도 학습 기반의 접근 방식은 Table 1에 제시된 것처럼 벤치마크 알고리즘들 중에서 가장 높은 PSNR 및 SSIM 값을 보인다. 제안하는 방법은 잘 페어 된 대량의 학습 데이터셋을 필요로 하지 않으며 일반적인 임상 환경에서 획득한 다양한 CT 시스템을 통해 광범위하게 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

5.참고 문헌

[1] J. Lehtinen, J. Munkberg, J. Hasselgren, S. Laine, T. Karras, M. Aittala, and T. Aila, “Noise2noise: Learning image restoration without clean data,” 2018.

[2] Z. Zhang, X. Liang, W. Zhao, and L. Xing, “Noise2context: Context-assisted learning 3d thin-layer for low-dose ct,” Medical Physics, vol. 48, no. 10, pp. 5794–5803, 2021.

[3] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, “U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation,” 2015.

[4] O. Oktay, J. Schlemper, L. L. Folgoc, M. Lee, M. Heinrich, K. Misawa, K. Mori, S. McDonagh, N. Y. Hammerla, B. Kainz et al., “Attention u-net: Learning where to look for the pancreas,” arXiv preprint arXiv:1804.03999, 2018

[5] J. Xu, Y. Huang, M.-M. Cheng, L. Liu, F. Zhu, Z. Xu, and L. Shao, “Noisy-as-clean: Learning self-supervised denoising from corrupted image,” IEEE Transactions on Image Processing, vol. 29, pp. 9316–9329, 2020

[6] P. F. Feruglio, C. Vinegoni, J. Gros, A. Sbarbati, and R. Weissleder, “Block matching 3d random noise filtering for absorption optical projection tomography,” Physics in Medicine & Biology, vol. 55, no. 18, p.5401, 2010

[7] A. Buades, B. Coll, and J.-M. Morel, “A non-local algorithm for image denoising,” in 2005 IEEE computer society conference on computer vision and pattern recognition (CVPR’05), vol. 2. Ieee, 2005, pp. 60–65

[8] AAPM. (2017) Low dose ct grand challenge. [Online]. Available: https://www.aapm.org/GrandChallenge/LowDoseCT

3차원 디지털 치과 스캐너 데이터의 방향 재정렬을 위한 딥 러닝 기반 치아 특징점 탐지 알고리즘

이세나[1], 한중훈[1], 추유성[1], 진용규[2], 양세정[1*]
연세대학교 의공학과[1]

Deep learning-based tooth keypoint detection algorithm for reorientation of 3D digital dental scanner data

Sena Lee[1], Junghun Han[1], Yuseong Chu[1], YongKyu Jin[2], Sejung Yang[1*]
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, 26493, Republic of Korea[1]
Diorco, Yongin-si, Gyeonggi-do, 17095, Republic of Korea[2]
[*]syang@yonsei.ac.kr

Abstract

The reorientation of the 3D dental model is an important process to unify the specific direction for the input data of the accurate and efficient automatic teeth segmentation and detection network for the 3D dental model. Therefore, in order to automatically align the direction of the teeth, it is necessary to develop an algorithm that detects the keypoints of the teeth that are the basis of rotation. In this study, we propose an algorithm to detect keypoints of teeth based on deep learning to align the orientation of the teeth model in a certain direction. The tooth keypoint detection was performed based on the keypointnet model. We developed a teeth keypoint detection algorithm that works well for sets parallel to each axis when applied to independent test data sets.

1. 연구 배경

3차원 치아 스캐너에 의해 디지털화된 치아 표면 모델에서 정확하 치아 분할 및 탐지는 치아 위치의 분석 및 재배열을 위해 중요한 과정이다[1]. 치아 모양이 대상에 따라 크게 달라지고 치아 상실 및 인접 치아가 밀집되어 정렬되지 않은 경우와 같이 비정상적인 모양을 가지고 있다. 따라서 3차원 치아 표면에서 치아를 자동으로 분할 및 탐지하는 것은 어려운 작업이다. 최근 이러한 작업을 자동화하기 위해 딥러닝을 활용하여 학습의 효율성과 정확성 면에서 최첨단 성능을 제공한다[2,3]. 3차원 치아 스캐너 제조사마다 다양한 방향으로 데이터를 추출하기 때문에 딥러닝 기반의 자동 치아 분할 및 탐지 네트워크의 입력 데이터로 사용하기 위해서는 특정 방향으로 통일해주는 과정이 필요하다. 기존에는 딥러닝 기반의 네트워크의 입력 데이터로 사용되는 치아 모델을 특정 방향으로 통일하는 재배열(reorientation) 과정은 사람에 의해 수동적으로 수행하거나, 3차원 메시 처리(3D mesh processing)를 이용하여 수행된다.

치아 모델의 특징점을 추출하여 치아의 교합면을 얻을 수 있다면 교합면을 자동으로 정렬하는 과정을 통해 치아 모델의 재배열을 수행할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 치아 모델의 방향 전환 과정을 수행하기 위한 선행연구로 3차원 치아 스캐너에 의해 획득한 치아 점 구름(point cloud) 데이터에서 치아 모델의 특징점(keypoint)을 탐지하는 딥러닝 기반의 알고리즘을 제시한다.

2.연구 방법

본 연구에서는 3차원 디지털 치아 스캐너를 이용하여 획득한 10명의 피험자의 치아 모델을 사용했다. 피험자별로 상악(maxilla)과 하악(mandible) 각각 한 개씩 구성되어있는 20개의 데이터를 사용하했다. 학습(train) 및 검증(validation)에 사용된 데이터는 9명의 피험자 치아 모델을 사용했으며, 학습 및 검증은 8:2로 분리하여 특징점 학습에 사용되었다. 테스트는 학습 및 검증에 사용되지 않은 독립적인 1명의 피험자 치아 모델을 사용하여 정확도를 평가했다. 데이터 세트는 그림 1과 같이 학습 및 검증, 평가에 사용된 상악과 하악 샘플 데이터를 보여준다.

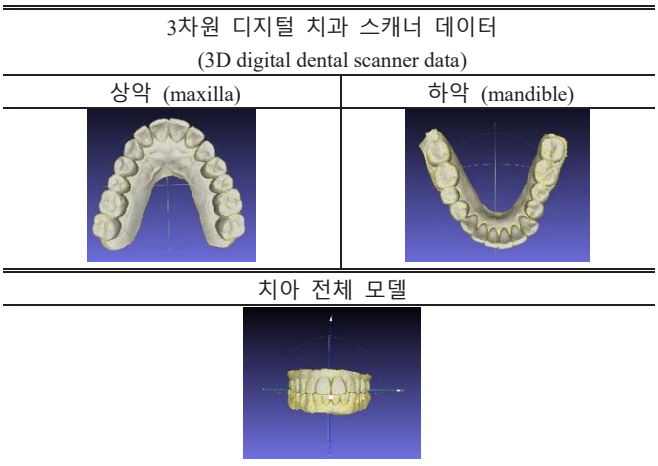


그림 1. 3차원 디지털 치과 스캐너 데이터. 피험자 1명에 대한 상악, 하악, 치아 전체 모델에 대한 점 구름 데이터.

딥러닝 모델을 안정적으로 학습시키기 위해 치아 모델의 수가 매우 적기 때문에 데이터 증강(data augmentation)기법 중 회전변환행렬을 사용하여 점 구름 데이터를 회전시켜 데이터 수를 늘린다. X 축과 Z 축을 기준으로 (0,60,120,180,240,300도) 회전하여 원본을 포함한 샘플 당 37개의 샘플로 증강되어 다양한 방향을 갖는 데이터 세트를 증강했다. 학습 및 검증에 사용된 데이터 세트는 666개이고, 평가에 사용된 데이터 세트는 74개이다. 그림 2(a)는 한 샘플 데이터에 대하여 회전시킨 결과를 보여준다.

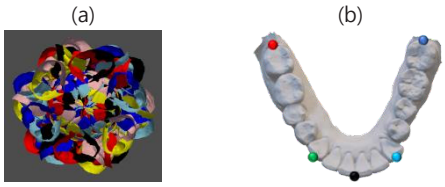


그림 2. (a)회전변환 행렬을 적용한 점 구름 데이터 증강한 결과, (b) 치아 모델의 정답 특징점

치아 모델의 특징점을 학습시키기 위해 필요한 정답 데이터는 그림 2(b)와 같이 3차원 좌표를 갖는 5개의 특징점으로 구성되어있다. 셋째 큰 어금니의 끝 2개의 점(red, blue points), 송곳니의 상단 2개의 점(cyan, green points), 중앙 앞니의 가운데 1개의 점 (black point)으로 구성되어있다. 각 특징점은 3차원 좌표와 라벨로 구성되어있다. 정답 특징점을 제작하는 작업은 치과용 메시 모델에 편리하게 라벨을 붙이거나 주석을 달기 위해 개발된 vedo 기반의 Mesh Labeler[4]을 사용했다.

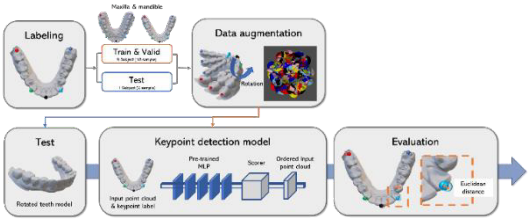


그림 3. KeypointNet 기반의 치아 모델 특징점 탐지 딥러닝 네트워크

특징점 탐지를 위해 사용된 딥러닝 네트워크는 KeypointNet[5]을 기반으로 치아 모델에 대한 특징점을 탐지했다. 모델에 대한 하이퍼파라미터(hyperparameter)는 다음과 같다. 옵티마이저(Optimizer)는 Adam을 사용했고, 학습률(learning rate)은 1e-3, 에폭(epoch)은 500, 배치 사이즈(batch size)는 16로 설정하여 학습을 진행했다.

본 연구에서 제안된 특징점 탐지 알고리즘을 평가하기 위해 각 라벨마다 예측된 특징점과 정답 특징점의 3차원 좌표에 대하여 유클리드 거리를 사용하여 평가했다. 평가 지표는 아래의 수식과 같다.

$$Euclidean_{dist} = d(p_{pred}, q_{GT})^2 = \sqrt{(q_x - p_x)^2 + (q_y - p_y)^2 + (q_z - p_z)^2} \quad (1)$$

$p_{pred} = (p_x, p_y, p_z)$ 는 특징점 탐지 모델에서 예측한 3차원 좌표, $q_{GT} = (q_x, q_y, q_z)$ 는 정답 특징점의 3차원 좌표를 의미한다. 상악 및 하악 점 구름 데이터에 대한 딥러닝 기반의 특징점 탐지 모델에 대한 정량적인 평가는 다음과 같이 진행했다. 각 평가데이터에서 특징점 별로 앞에서 정의된 유클리드 거리를 계산하고, 임계값(10 pixel) 이하의 특징점이 3개 이상 있는 경우 참(1), 3개 미만일 경우 거짓(0)으로 판단하여 식 (3)과 같이 계산했다.

$$Number\ of\ keypoint_{detection} = \begin{cases} 1 & (if\ Num\ of\ True_{points} \geq thres\ \ points) \\ 0 & (if\ Num\ of\ True_{points} < thres\ \ points) \end{cases} \quad (2)$$

$$(thres\ \ points = 1,2,3,4,5)$$

$$(True_{points} = Euclidean_{dist} < 10\ \ pixel)$$

$$Accuracy_{detection} = Number\ of\ keypoint_{detection} / Total\ number\ of\ test\ data \quad (3)$$

3. 연구 결과

각 평가데이터에서 상악 및 하악 점 구름 데이터에 대한 탐지 평가 결과는 최대 82.4%의 탐지 정확도를 보였으며, 특징점 탐지 결과 임계값($thres\ \ points$) 이하의 유클리드 거리를 갖는 각각의 특징점의 개수가 작을수록 정확도가 높아진다. 그림 4은 특징점 탐지 모델에서 예측된 특징점의 위치 및 라벨, 정답 특징점의 위치 및 라벨을 나타냈다. 각 특징점의 라벨은 색깔별(blue,red,cyan,green,black)로 나타냈다.

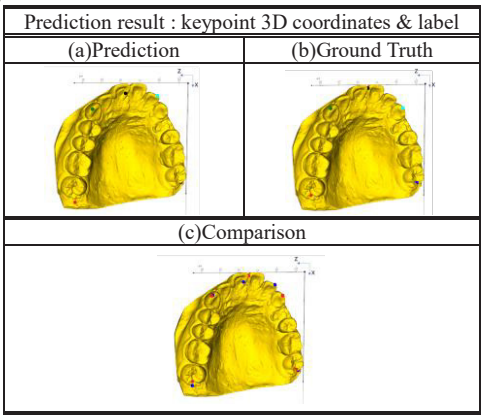


그림 4. (a)특징점 탐지 모델에 의해 예측된 특징점의 위치 및 라벨, (b)정답 특징점의 위치 및 라벨(각 특징점의 라벨은 색깔별로 나타냄.), (c) 빨간점은 정답 특징점의 위치, 파란점은 모델에 의해 예측된 특징점의 위치를 나타냄.

본 연구에서는 3D 치아 스캐너에 의해 디지털화된 치아 표면 모델의 치아 위치의 분석 및 재배열 하기위한 치아 특징점 추출하는 알고리즘을 개발하고자 했다. 개발된 알고리즘은 비교적 축에 수직인 경우에서 정확도가 높았지만, 교합면을 얻기 위해서 필요한 최소 3개의 특징점을 탐지하는데 정확도가 낮아 개발된 알고리즘은 개선할 부분이 있다. 추후 연구에서는 다양한 방향으로 회전된 치아 모델에 대한 특징점 탐지 정확도를 높이고, 이를 통해 정확한 교합면을 얻고, 교합면을 이용하여 회전을 해주어 원하는 방향으로 정렬하는 것을 목표로 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2C2091160)

5.참고 문헌

[1] Kondo T, Ong SH, Foong KW. " Tooth segmentation of dental study models using range images." *IEEE Transactions on medical imaging*,Vol 23, No.3, p. 350-362, 2004

[2] Lian C, Wang L, Wu T-H, Liu M, Durán F, Ko C-C, Shen D. " Meshsnet: Deep multi-scale mesh feature learning for end-to-end tooth labeling on 3d dental surfaces." *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, p. 837-845, 2019

[3] Cui Z, Li C, Chen N, Wei G, Chen R, Zhou Y, Shen D, Wang W. "TSegNet: an efficient and accurate tooth segmentation network on 3D dental model." *Medical Image Analysis,* Vol 69, 2021

[4] Wu T-H, Lian C, Piers C, Pastewait M, Wang L, Shen D, Ko C-C. Machine (Deep) Learning for Orthodontic CAD/CAM Technologies." *Machine Learning in Dentistry.*, p117-129, 2021

[5] You Y, Lou Y, Li C, Cheng Z, Li L, Ma L, Lu C, Wang W. Keypointnet: A large-scale 3d keypoint dataset aggregated from numerous human annotations." *Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, p 13647-13656, 2020

안정상태 뇌파 기반 비침습적 미주신경자극의 뇌파 변조 효과 검증

이윤성[1,2], 김우진[1], 최혁[3], 송재준[4], 홍기환[5], 황한정[1,2*]

고려대학교 전자및정보공학과[1]

고려대학교 인공지능 스마트융합기술 융합전공[2]

고려대학교 의과대학원 의학부[3]

고려대학교 의과대학 구로병원 이비인후과-두경부외과[4]

㈜뉴라이브[5]

Investigation of neuromodulation effect of transcutaneous vagus nerve stimulation based on resting-state electroencephalography

Y.-S. Lee[1,2], W.-J. Kim[1], H. Choi[3], J.-J. Song[4], K.-H. Hong[5], H.-J. Hwang[1,2*]

[1]Department of Electronics and Information Engineering, Korea University, Sejong 30019, Republic of Korea

[2]Interdisciplinary Graduate Program for Artificial Intelligence Smart Convergence Technology, Korea University, Sejong 30019, Republic of Korea

[3]Department of Medical Sciences, Graduate School of Medicine, Korea University, Seoul 028411, Republic of Korea

[4]Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University Guro Hospital, Seoul 08308, Republic of Korea

[5]Neurive Co., Ltd., Gimhae, 50969, Republic of Korea

[*]hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

In this study, we investigated the neuromodulation effect of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) based on resting-state electroencephalography (EEG). Fifteen subjects participated in this study, and resting-state EEG was measured before, during, and after tVNS application. EEG alpha power was significantly increased during tVNS application compared to before tVNS over whole brain areas, and this effect was retained even after tVNS application, demonstrating the neuromodulatory effect of tVNS on electrical neuronal activity.

1. 연구 배경

미주신경자극(vagus nerve stimulation: 이하 VNS)은 미주신경에 미세 전류를 인가하는 전기 자극 방법으로 두통, 알츠하이머, 뇌전증 등 다양한 신경질환을 개선하는데 효과가 있다고 알려져 있으나 외과적인 수술을 통해 장비를 인체에 삽입해야 한다는 단점으로 인해 질환의 중증도에 따라 제한적으로 활용되고 있다[1].

이러한 VNS의 제한 사항을 완화하기 위해 최근 비침습적 미주신경 자극(transcutaneous VNS: 이하 tVNS)이 제안되었으며[2], tVNS의 신경 변조 효과를 확인하기 위한 여러 연구들이 활발히 진행되고 있다[1]. 이러한 선행 연구들을 통해 tVNS의 임상적 효과에 대한 보고가 다수 존재하며, 여러 선행 연구들에서 주로 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging: 이하 fMRI)을 이용하여 tVNS의 신경기전을 확인하고자 하였다[3]. 그러나, 실험군과 자극 조건에 따라 tVNS의 효과가 상이하게 보고되고 있으며, 아직 tVNS의 신경기전에 대한 연구가 부족한 상태이다. 특히 뇌파(electroencephalography: 이하 EEG)를 기반으로 tVNS가 신경활동에 미치는 효과를 조사한 연구는 fMRI 기반의 연구들에 비해 많이 부족한 상황이다.

따라서 본 연구에서는 뇌파를 기반으로 tVNS가 신경활동에 미치는 효과를 검증하고자 하였다. 이를 위해 tVNS 인가 전, 인가 중 그리고 인가 후의 안정상태 뇌파 데이터를 측정하였으며, 각 시점에 따른 따른 뇌파의 변화를 확인하였다.

2. 연구 방법

본 실험은 15명의 피험자를 대상으로 진행되었으며, 청각가지 미주신경(auricular branch of vagus nerve) 자극을 위해 양측 귀의 반나선(antihelix)에 tVNS를 인가하였다(㈜뉴라이브). tVNS는 30 Hz에서 펄스폭(pulse width) 200 μs로 인가되었다. 이때 tVNS는 1분 동안 인가된 이후 1분 동안 자극이 인가되지 않는 on/off 방식을 통해 인가되었으며, 해당 과정을 20회 반복하여 총 40분 동안 자극이 인가되었다(그림 1). 자극의 강도는 개별 피험자가 느끼는 통증의 정도에 따라 0.5 mA 부터 3 mA 사이의 강도에 대해 개인별로 설정하였으며, 이 때 최소 0.5 mA의 자극 강도에서도 통증을 느끼는 피험자는 실험에서 제외하였다.



그림 1. 본 실험에 사용된 패러다임 모식도

모든 피험자에 대해 tVNS 전, 후 1분간 눈을 뜨고(개안), 감은(폐안) 동안의 뇌파 데이터를 국제 10-20 시스템(international 10-20 system)에 따라 31개의 두피 채널(AFp1, AFp2, AFF5h, AFF1, AFF2, AFF6h, FC3, FC4, FT7, FT8, C1, C2, C5, C6, T7, T8, CP1, CP2, CP5, CP6, TP7, TP8, P1, P2, P5, P6, PO3, POz, PO4, O1, O2)을 통해 측정하였다. 또한 tVNS가 인가되는 동안에도 뇌파 데이터를 측정하였으며, 이때 모든 피험자들은 폐안 상태 없이 개안 상태만을 유지하였다(그림 1). tVNS 인가 전, 후에 폐안 상태의 뇌파

데이터를 측정하였으나 tVNS 인가 동안에는 오직 개안 상태의 뇌파 데이터만을 측정하였기 때문에 추후 분석에서는 개안 상태의 데이터만을 사용하였다. 또한, tVNS 인가 중 측정된 뇌파 데이터에는 전기 자극으로 인해 유입된 잡음 때문에 분석에 활용하기가 어려워, tVNS off 상태의 데이터만을 분석에 사용하였다.

tVNS가 뇌파에 미치는 영향을 확인하기 위해 측정된 뇌파 뇌파 원신호에 공통 평균 기준 도출법(common average reference: 이하 CAR)과 1 – 50 Hz의 대역통과필터(band-pass filter)를 적용하였다. 이후 안구전도(electoroculography: 이하 EOG)가 뚜렷하게 관찰되는 AFp1과 AFp2 전극을 기준으로 적응형 필터(adaptive filter)를 적용하여 측정시 유입된 EOG 신호를 제거하였다. 자극 전, 후의 개안 상태의 60 s 길이 데이터를 1 s 간격으로 분할하였다. 또한 tVNS off 상태의 데이터에 대해 자극 off 시점을 기준으로 5 – 55 s 구간에 대해 분할한 이후 자극 전, 후 뇌파 데이터와 마찬가지로 1 s 간격으로 데이터를 분할하였다. 필터링 이후에도 제거되지 않은 동잡음 성분을 제거하기 위해 분할된 데이터에서 ± 75 μV 이상의 값이 존재하는 시간 구간은 분석에서 제외하였다. 이후 분할된 데이터를 기반으로 주파수 분석을 수행하였으며, 안정 상태에서 두드러지게 나타나는 알파 대역(8 – 13 Hz)의 주파수 파워 변화를 확인하기 위해 각 피험자의 알파 대역 주파수 파워 값을 뇌파 측정 채널별로 평균하여 tVNS 자극에 따른 뇌파 변화를 관찰하였다. 더불어, 뇌파 데이터를 5개의 관심영역(전두엽: AFF1, AFF2, AFF5h, AFF6h, 중앙엽: FC3, FC4, C1, C2, C5, C6, CP1, CP2, CP5, CP6, 좌측 측두엽: FT7, T7, TP7, 우측 측두엽: FT8, T8, TP8, 후두엽: P1, P2, P5, P6, PO3, PO4, POz, O1, O2)으로 구분하여 tVNS의 효과를 뇌 영역별로 확인하였다. 산출한 tVNS 인가 전, 인가 중 그리고 인가 후 알파 대역의 채널별 주파수 파워 값에 대해 윌콕슨 부호 순위 검정(Wilcoxon signed rank test)와 거짓 발견 비율(false discovery rate: 이하 FDR)을 이용하여 통계적 유의성을 검토하였다.

3. 연구 결과

그림 2는 tVNS 인가 전, 도중, 이후에 알파 대역 주파수 파워의 전체 피험자 평균 뇌파 지형도를 나타낸다. tVNS 전 대비 tVNS 인가 중에 전체 뇌 영역의 알파 주파수 파워가 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, tVNS 인가 후에도 알파 파워 증가 현상이 유지되는 것을 확인 할 수 있었다.

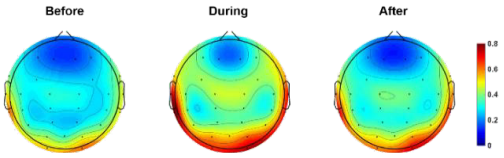


그림 3. 시간 조건에 따른 전체 피험자의 평균 알파 대역 주파수 파워 지형도

그림 3-a는 tVNS 인가 전 대비 인가 도중 및 인가 후의 주파수 파워 차이를 지형도로 나타내고 있으며, 그림 3-b는 해당 주파수 파워 차이의 각 채널별 유의확률(p-value)을 지형도로 나타낸 결과이다. 그림 3-b에서 통계적으로 유의미한 차이(Wilcoxon signed rank test, p < 0.05)가 나타나는 채널의 경우 붉은색 별로 나타내었다. 그림 2에서 관찰한 결과와 일치하게 tVNS 자극 전 대비 자극을 받는 동안 알파 파워의 증가가 뇌의 전 영역에서 두드러지게 나타나고 있으며, 자극을 받은 이후에도 알파 파워의 증가가 유지됨을 확인 할 수 있었다.

그림 4는 5개의 관심영역의 전체 피험자 평균 알파대역 주파수 파워를 나타낸다. 후두엽을 제외한 모든 영역에서 tVNS 인가 전 보다 인가 중 유의미한 알파 파워의 증가를 확인할 수 있었으며, 특히 중앙엽과 우측 측두엽의 경우 자극 인가가 끝난 이후에도 자극 전 대비 유의미한 주파수 파워의 증가를 확인할 수 있었다(Wilcoxon signed rank test, * p < 0.05, ** p < 0.01, ** p < 0.001).

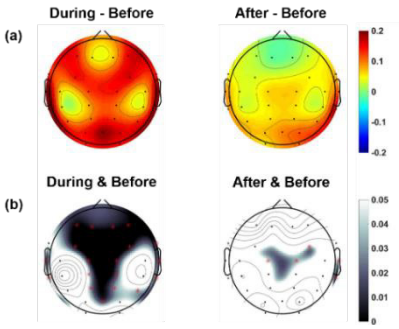


그림 2. (a) tVNS 인가 전과 각 시간 조건 사이의 평균 알파 대역 주파수 파워 차이 및 (b) 각 채널별 유의확률(p-value) 기반의 지형도

본 연구에서는 tVNS 전, 중, 후에 측정한 안정 상태 뇌파 데이터를 기반으로 tVNS가 뇌파에 미치는 효과를 관찰하였다. 그 결과, tVNS 자극 중에는 전체 뇌 영역에서 알파 파워가 자극 전 대비 유의미하게 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 중앙엽과 우측 측두엽 영역에서는 자극 종료 이후에도 자극 전 보다 알파 파워의 증가가 유지되는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구 결과를 토대로 tVNS의 뇌파 변조 효과를 검증 할 수 있었으며, 그 효과가 자극이 종료된 이후에도 일정시간 지속됨을 확인 할 수 있었다. 추후 연구에서는 알파 주파수 파워뿐만 아니라, 타 주파수 밴드 파워의 tVNS 자극에 따른 뇌파 변조 효과와 뇌의 기능적 연결성 또한 관찰하여 tVNS가 뇌파에 미치는 효과를 보다 정밀하게 확인하고자 한다.

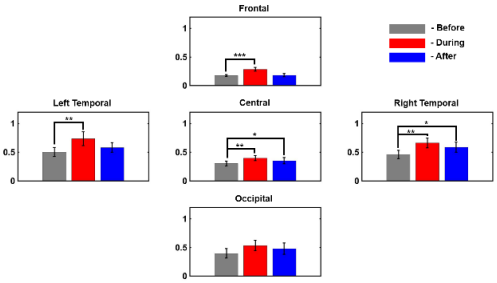


그림 4. 각 관심영역에 대한 시간 조건별 알파 대역 평균 주파수 파워 값

4. Acknowledgements

이 논문은 2019년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원(No.2019R1I1A3A01060732)과 ㈜뉴라이브의 지원(Q2129191)을 받아 수행함.

5. 참고 문헌

[1] J. Y. Yap, C. Keatch, E. Lambert, W. Woods, PR. Stoddart and T. Kameneva. “Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: Challenges for translation to clinical practice.” *Frontiers in Neuroscience,* Vol 14, p.284, 2020.

[2] E. C. Ventureyra. “Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy.” *Child’s Nervous System*, Vol 16, p.101–102, 2000.

무선 전력 전송을 이용한 수동 소자 기반의 다채널 신경 자극기 개발

성경모[1], 고진수[2], 송보경[1], 이채원[1], 최지훈[1], 엄경식[1*]

부산대학교 전기전자공학과[1]

연세대학교 신경외과

Development of a Multichannel Neural Stimulator based on Passive Components with a Wireless Power Transfer

Kyungmo Sung[1] , Chinsu Ko[2] , Bokyeong Song[1] , Chaewon Lee[1] , Jihoon Choi[1] , Kyungsik Eom[1*]

Department of Electronics, Pusan National University, Korea[1]

Department of Neurosurgery, Yonsei University College of Medicine, Korea[2]

[*]kseom@pusan.ac.kr

Abstract

Electrical Neuromodulation has been widely adopted to treat many patients suffering from incurable diseases. Developing fully implantable neurostimulation, however, has several limitations with regard to its high expense, bulky size, and non-biocompatible electrical components that are composed of. In this paper, we presented a passive component-based multi-channel neural stimulator with wireless power transfer. Stacking two spiral coils were proposed to create two channels in a small area and its frequency selectivity was achieved by making a large difference in the combined inductor and capacitor (LC tank) values for each channel. Power transfer efficiency and frequency selectivity are measured demonstrating that the power transfer efficiency of each channel was 20% and 4% and resonance frequencies of 11.5 MHz and 1.5 MHz in each channel. In order to stimulate multiple targets independently, we implanted the device in the motor cortex and conducted animal behavioral experiments, showing that behavior control by multi-channel electrical stimulation was performed appropriately. This result opens up the possibility of constructing a multi-channel, ultra-thin neurostimulator using only passive components, which is able to alleviate some limitations of conventional electrical-based neurostimulators.

1. 연구 배경

최근 손상된 신경 조직 회복과 만성 통증 제어 등의 질병 치료를 목적으로 한 신경 공학 관련 연구가 활발히 이루어지고 있다[1][2]. 다양한 신경 자극 방법 중 전기 자극법은 신경을 빠르게 안정적으로 활성시키는 장점이 있지만 자극기를 체내에 삽입해야 하는 침습적인 특성을 가진다. 이로 인해 침습 부담과 주변 신경에 손상 감소를 위한 장치 소형화가 이루어지고 있으며, 하나의 자극기로 여러 채널을 자극할 수 있도록 설계되고 있다. 하지만 기존의 배터리가 포함된 능동 소자 기반의 다채널 전기 신경 자극기의 경우, 배터리의 큰 부피, 짧은 수명, 능동 소자에서 발생하는 열잡음으로 인한 조직 손상 등의 단점을 여전히 동반한다

위의 단점을 극복하기 위해 코일을 통한 자기 유도 방식의 무선 전력 전송 기법과 수동 소자를 기반으로 한 전기 신경 자극기가 개발되고 있다[3]. 나선형 코일 기반의 무선 전력 전송 장치는 수신 코일과 공진용 커패시터를 병렬로 연결할 때 동작 주파수를 쉽게 설정해 줄 수 있다는 장점을 가지고 있으며, 수동 소자로 전기 신경 자극기를 구현할 경우 장치의 동작을 위한 추가적인 집적회로(IC)가 필요하지 않아 열잡음으로부터의 조직 손상을 피할 수 있다. 그러나 코일 하나당 1개의 필터만을 구현할 수 있으며, 다채널 신경 자극기를 구현하기 위해 공진 회로를 구현하는 코일의 수를 증가시키는 경우. 이에 비례하여 자극기의 면적이 증가한다는 단점이 여전히 해결해야 할 문제점으로 지목되고 있다.

이와 같은 단점들을 보완하고자, 본 논문에서는 무선 전력 전송을 기반으로 한 수동 소자로 이루어진 다채널 신경 자극기를 소개한다. 이 장치는 나선형 수신 코일과 공진 커패시터만을 이용한 채널을 증설하는 새로운 방법을 통해, 기존의 자기 유도 방식의 전력 전송 기법은 그대로 적용하면서 2개의 채널을 자극할 수 있는 신경 자극기이다. 이는 IC와 다수의 코일을 사용해 발생하는 단점들을 제거함과 동시에 채널을 증설했다는 특징이 있다. 시스템의 회로적인 검증을 위해 벡터 네트워크 분석기를 활용하여 필터의 성능과 전체 전력 전송 효율을 주파수 영역에서 관찰했으며, 이를 바탕으로 in-vivo 동물 행동 제어 실험을 진행해 이 장치가 자극기로써 동작할 수 있는지 확인했다.

.

2.연구 방법

본 연구의 전체 시스템은 전력 송신부와 수신부로 분리된다. 그림.1 a는 전체 시스템의 계략도를 나타낸다. 위 그림에서 전력 송신부는 전력 증폭기, 스위치, 송신 코일을 포함한 직렬 공진 회로로 구성했으며, 수신부는 나선형 수신 코일과 2개의 커패시터로 이루어진 필터 회로, 다이오드와 커패시터 및 전극으로 이루어진 2개의 정류기로 구현했다. 전력 증폭기는 정현파 자극 신호를 전달하기 위해, 기존의 연구에서 사용한 class-E 증폭기 대신 class-AB 증폭기를 설계하여 사용했다. 증폭기의 출력 단자에는 공진 커패시터를 선택하기 위한 스위치와 2개의 커패시터 송신 코일을 연결했다. 전력 수신부를 구성하는 필터는 나선형 코일과 커패시터 2개가 그림.1 b와 같이 연결된 구조를 갖는다. 그림.1 b에 표시된 2개의 입력 임피던스는 L2*C2>> L1*C1일 때 다음과 같이 나타낼 수 있다

$$Z_{in1} = (j\omega L_1) \parallel (1/j\omega C_1) \quad (1)$$

$$Z_{in2} = (j\omega L_2) \parallel (1/j\omega C_2) \quad (2)$$

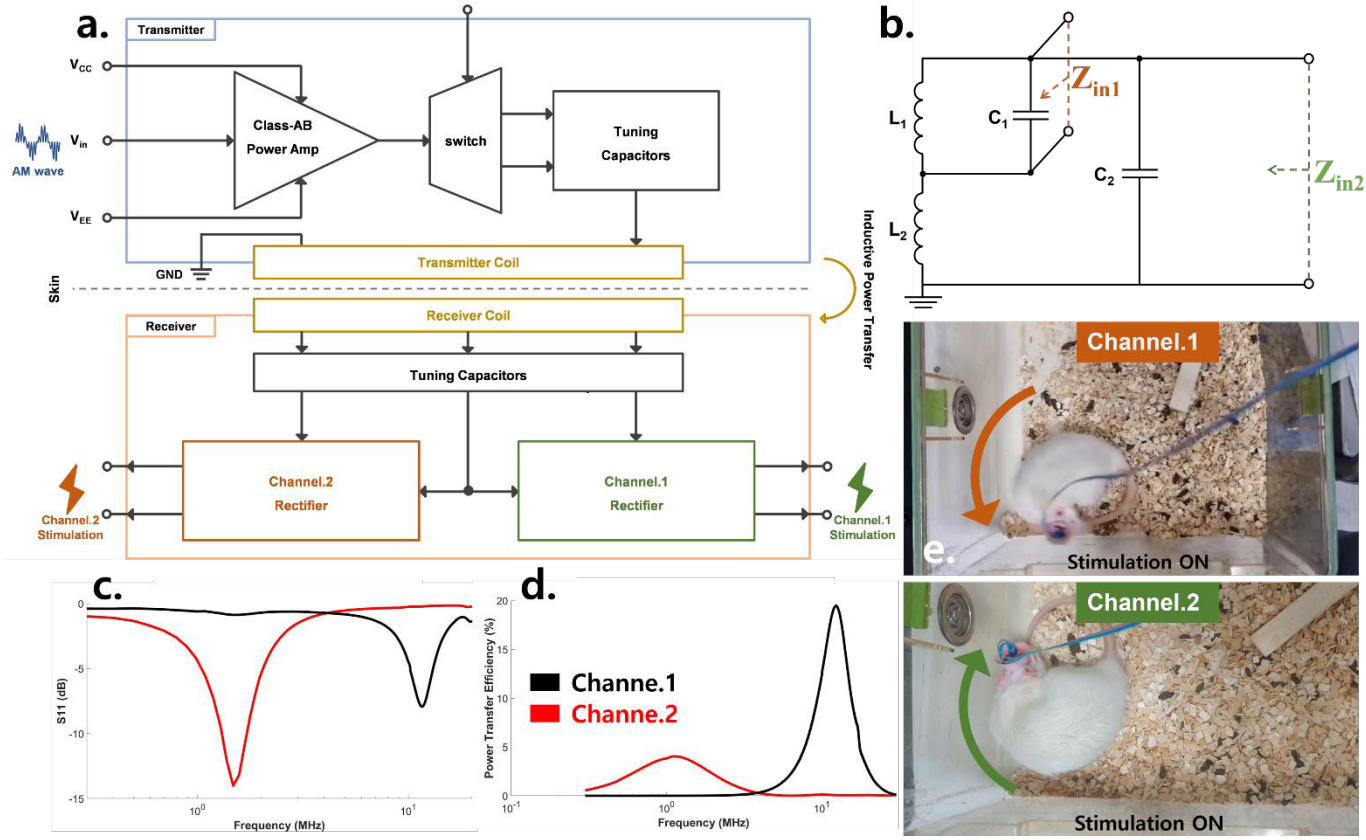


그림.1 a. 전체 시스템 계략도, b. 코일과 커패시터로 구현한 자극기 내부 필터, c. 자극기 내부 필터의 각 채널에서 측정한 S11 parameter, d. 각 채널에 대한 송신 코일에서 수신부로의 전력 전송 효율, e. 동물 행동 제어 실험 결과.

위 조건을 만족시키기 위해 채널1과 2의 동작 주파수를 각각 11.5MHz와 1.5MHz로 설정하여 독립적으로 자극시킬 수 있도록 설계했다.

자극기 출력이 실제로 신경의 활동 전위를 생성할 수 있는지 확인하기 위해 in-vivo 실험을 진행했다. 실험에 사용한 동물 모델은 Sprague-Dawley rats이며, 송신 회로의 전력과 입력 신호 공급은 각각 전원공급기와 함수발생기를 사용했다. 입력 신호는 동작 주파수와 자극 주파수를 모두 포함하기 위해 진폭 변조된 신호를 사용했다. 본 실험은 외부 장치와 연결이 가능하도록 대뇌 운동 피질에 바늘 전극을 삽입한 rat를 사용하였다. 채널.1이 동작 시에는 rat가 반시계방향으로, 채널.2가 동작할 때에는 시계방향으로 회전하도록 설정했다. 자극기는 체내에 삽입하지 않은 상태로 lead wire를 통해 자극 전류를 인가했다. 실험에 사용한 장비의 설정 값을 표.1에 정리했다.

	Input Voltage Amplitude	Carrier Frequency	Message Frequency	Direction
Channel.1	4.5 V	11.5 MHz	700 Hz	Left
Channel.2	4.5 V	1.5 MHz	700 Hz	Right

표.1 in-vivo 실험 설정 값

3. 연구 결과

그림.1 c는 수신부를 구성하는 필터 중 각 채널에서의 S11 값을 나타낸다. 채널.1은 11.5MHz, 채널.2는 1.5MHz에서 최소임을 보인다. 이는 필터 설계 시의 이론값과 일치하는 것을 알 수 있다. 그림.1 d는 송신 코일에서 수신부 내 각 채널로 전달한 전력 전송 효율을 나타낸다. 이 때 송신부의 공진 커패시터는 각 채널의 동작 주파수에 맞도록 설정했다. 채널.1과 채널.2는 각각의 동작 주파수에서 최대임을 위 그래프를 통해 확인할 수 있다. 또한 각 채널은 동작 주파수에서만 극댓값을 가지며, 이외의 주파수에서는 효율이 급감함을 보인다. 이를 통해 각 채널이 공진 주파수에 따라 독립적으로 동작함을 확인할 수 있다.

그림.1 d는 동물 행동 제어 실험 결과를 나타낸다. 그림을 통해 채널.1과 2를 각각 자극시킬 때 채널에 따라 rat가 반시계방향과 시계방향으로 회전하는 것을 알 수 있다. 위 실험을 통해 본 논문에서 소개한 자극기가 신경을 자극시킬 수 있음을 확인하였다.

4. Acknowledgements

This work was supported by National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (2022R1C1C1010505) and by BK21PLUS, Creative Human Resource Education and Research Programs for ICT Convergence in the 4th Industry Revolution

5.참고 문헌

[1] Koo, J., et al. “Wireless bioresorbable electronic system enables sustained nonpharmacological neuroregenerative therapy.” *Nature Medicine,* Vol 24, No.12, p.1830-1836, 2018

[2] Liu, S., et al. “wireless Passive Stimulation of Engineered Cardiac Tissues.” *ACS Sensors,* vol 2, No. 7, p. 1006-1012, 2017

[3] Q. Xu, Z. Gao, H. Wang, J. He, Z.-H. Mao, and M. Sun, “Batteries Not Included: A Mat-Based Wireless Power Transfer System for Implantable Medical Devices as a Moving Target.” *IEEE Microwave Magazine,* Vol 2, No.2, p.63-72, 2013

백서 위출구 폐색 모델에서 삽입된 자가 팽창형 금속 스텐트를 통한 고주파 소작술의 스텐트 재협착 치료

원동성[1], 박유빈[1,2], 강전민[1], 김송희[1,2], 이상수[2], 박정훈[1*]
서울아산병원 의공학연구소[1], 서울아산병원 소화기내과[2]

Radiofrequency Ablation via Implanted Self-expandable Metallic Stent to Treat In-stent Restenosis in a Rat Gastric Outlet Obstruction Model

Dong-Sung Won[1], Yubeen Park[1,2], Jeon Min Kang[1], Song Hee Kim[1,2], Sang Soo Lee[2*], Jung-Hoon Park[1*]
[1]Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Korea
[2]Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Korea
[*]jhparkz@amc.seoul.kr

Abstract

Self-expandable metallic stent (SEMS) placement in gastric outlet obstruction (GOO) is a well-known minimally invasive therapeutic strategy for symptom relief. However, stent-induced tissue hyperplasia could be an obstacle for successful treatment in GOO. The radiofrequency ablation (RFA) with use of endobiliary RFA catheter was successfully treated in patients with occluded SEMS due to tumor ingrowth in malignant biliary obstruction. The passage of the RFA electrodes through the occluded SEMS is essential for the application of RFA, but inaccessible due to SEMS total occlusion for high-level progressive cancer might cause treatment difficulties. Herein, SEMS-mediated RFA is proposed to treat stent-induced tissue hyperplasia following SEMS placement.

1. 연구 배경

내시경 및 형광 투시적 자가 팽창형 금속 스텐트(Self-expandable metalic stent; SEMS)의 배치는 절제 불가능한 악성 위출구 폐색(Gastric outlet obstruction; GOO)에서 고통의 완화를 위한 전통적인 표준 치료 옵션이다. 그러나, 스텐트의 그물망(mesh) 사이에 진행성 조직 내 증식 혹은 과증식의 높은 위험이 보고되어 있으며, 이는 스텐트 개통성 유지에 심각한 장애물로 여겨진다.[1] SEMS에 인접한 조직의 증식 혹은 종양의 성장 등을 치료하고자 항암제, siRNA, nano-material 등 물질 변형을 사용하는 다중 기능화(multi-functionalized) 스텐트가 개발되었으나, 임상에서 적용의 어려움 및 표준 치료전략이 확립되어 있지 않다.[2]

내담도(endobiliary) 고주파 카테터를 사용한 RFA는 SEMS가 삽입된 환자 중 종양 내성장으로 인한 악성 담도 폐색을 성공적으로 치료하였다. 폐색된 SEMS에 대한 RFA의 적용은 증식된 조직에서 응고 괴사를 유도하여 스텐트 개통성을 확보한다. 폐색된 SEMS를 통한 고주파 전극의 통과는 RFA의 적용을 위해 필수적이지만, 높은 수준의 진행성 암에 대한 SEMS의 완전한 폐색으로 인해 접근이 불가능하여 치료에 어려움이 발생할 수 있다.[3] 이 경우 스텐트를 매개체로 사용하는 RFA는 추가 전극 접근이 필요하지 않으므로 비교적 간단한 치료옵션이 될 수 있다.

Goldberg는 금속 스텐트 매개체 RFA가 고주파 에너지를 전달할 수 있고 정상 돼지 간 정맥에서 균일하고, 원주형태의 응고 괴사를 생성할 수 있다는 가능성을 입증하였다.[4] 따라서, SEMS를 매개로 한 RFA가 SEMS 배치 후 생성된 스텐트 유발 육아 조직을 치료할 것이라고 가정하였다. 또한, 아직 비혈관 구조에 대한 기술이 검증되지 않았기 때문에, 본 연구의 목적은 백서의 GOO 모델에서 SEMS 배치 후 스텐트로 유발된 조직의 증식을 치료하기 위한 SEMS를 매개체로 이용한 RFA의 안전성과 효능을 조사하는 것이다.

2.연구 방법

실험에 사용된 SEMS는 0.127mm의 단일 니티놀 와이어를 사용하여 직경 5mm, 길이10mm로 직조 되었다. 스텐트 전개 시스템은 6-Fr의 삽관기와 전개 카테터로 구성되었다. 삽입된 SEMS로 고주파 에너지를 전달하기 위해 모노폴라형 위내시경 절제전용 포셉을 고주파 전극으로 사용하였다. 고주파 발생장치는 10-999Ω 범위의 임피던스 측정과 200W 까지의 전력을 최대 30분 동안 인가 가능하였다. 고주파 전극의 온도 피드백 부재로 인해, 모든 실험에서 온도의 변화는 온도카메라로 실시간으로 모니터링 되었으며, 온도를 60℃로 유지하기 위해 목표온도 도달 후 3초 간격으로 전력을 인가하였다.

돼지 간에서 SEMS 매개 RFA의 가능성 및 소작형태를 알아보았다. 돼지 간에 SEMS를 삽입하고 시작 인가 전력을 20W, 목표 온도 60℃로 설정하고 60, 120, 180초 동안 고주파 에너지를 5번씩 인가하였다. 인가 후 SEMS의 축을 따라 간을 잘랐으며, 전반적인 소작형태를 포함한 소작된 길이와 깊이를 측정하였다.



그림 1. 삽입된 스텐트에 내시경 포셉을 이용한 RFA 에너지의 전달

백서의 위출구에서 최적의 소작 조건을 규명하고자 5마리의 백서에서 SEMS 매개 RFA를 진행하였다. 시작 인가 전력을 20W, 목표 온도 60℃로 설정하고 60, 120, 180, 240, 360초 동안 고주파 에너지를 인가 후 육안검사를 실시하였다.

총 40마리의 백서를 10마리씩 4 그룹으로 다음과 같이 나누었다. A 그룹: SEMS 배치 후 4주차 희생; B 그룹: SEMS 배치 후 4주차 SEMS 매개 RFA 후 희생; C 그룹: SEMS 배치 4주차 SEMS 매개 RFA 인가 후 8주차 희생; D 그룹: SEMS 배치 4주차 SEMS 매개 RFA 인가 후 8주차 SEMS 매개 RFA 인가 후 희생.

SEMS 배치 전과 직후, 4주차와 8주차에 시행된 RFA 인가 전후에 형광 투시 및 내시경 추적 검사를 시행하여 위 출구의 점막 및 직경에 대한 변화를 확인하였다.

추적 검사 후 모든 샘플들을 추출하여 H&E 및 MT염색을 시행하여 점막하 섬유증의 두께 및 조직 증식 백분율, 콜라겐 침착 정도를 측정하였다.

모든 데이터는 평균±표준 편차로 표현되었고 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 $p<0.05$를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

3. 연구 결과

모든 절제된 간에서 SEMS 매개 RFA는 성공적으로 이루어졌다. 소작 깊이는 60초에서 1.59±0.11mm, 120초에서 2.02±0.20mm, 180초에서 2.05±0.16mm 로 모든 조건 사이에서 통계적 유의는 없었다 (p=0.774). 하지만, 소작 시간이 길어 짐에 따라 소작된 길이가 60초에서 14±1.07mm, 120초에서 19±2.11mm, 180초에서 21±1.94mm로 차례대로 길어졌다(그림 1).

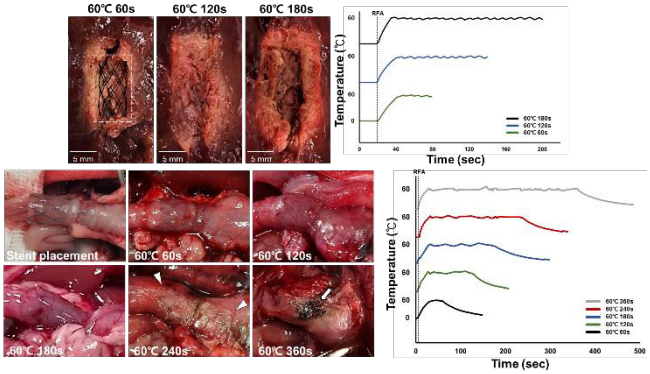


그림 2. 백서 위출구 폐색에서 최적의 고주파 에너지 전달 시간 평가

모든 백서의 위출구에서 최적의 소작 조건을 위한 RFA 절차는 성공적으로 이루어졌다. 고주파 에너지의 인가시간이 길어짐에 따라 (240, 360초) 위출구의 외벽 및 주변장기에 심한 조직 탄화정도가 나타났으며, 180초의 인가 시간이 조직의 탄화가 나타나지 않으며, 최대의 고주파 에너지를 전달할 수 있는 최적의 시간으로 결정되었다(그림 1).

생체 내 실험에서 모든 백서의 스텐트 삽입술 및 고주파 에너지 전달에 대한 성공률은 100% 였다. 하지만, C와 D 그룹에서 스텐트의 이동과 심한 유착 형성으로 인하여 각 두마리씩 사망하였고, 이는 평가에서 제외되었다.

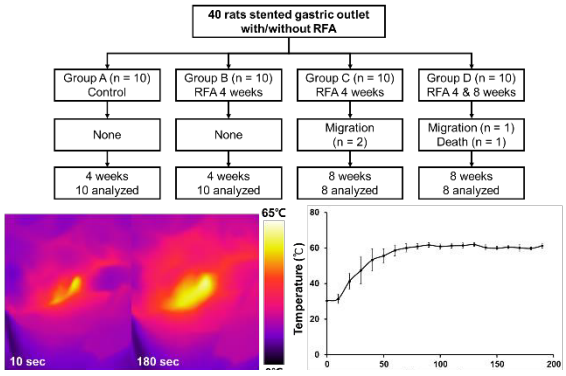


그림 3. 생체 내 실험 모식도 및 고주파 발열 평가

내시경, 형광 투시 및 조직학적 평가에서 조직 증식과 관련된 변수(점막 하 두께, 조직 증식 백분율, 육아증식 정도, 관광 직경)는 그룹 A에 비해 그룹 B-D에서 모두 유의한 차이를 보였다(p<0.05).

특히 SEMS 매개 RFA의 반동효과를 볼 수 있는 그룹 B와 그룹 C의 조직 증식 백분율, 관광 직경 및 육아증식 정도의 수치 차이는 있으나 통계적 유의한 차이는 없었고, 반복된 RFA의 차이를 볼 수 있는 그룹 B와 그룹 D의 조직 증식 백분율 및 점막 하 두께의 통계적 유의한 차이를 보였다.

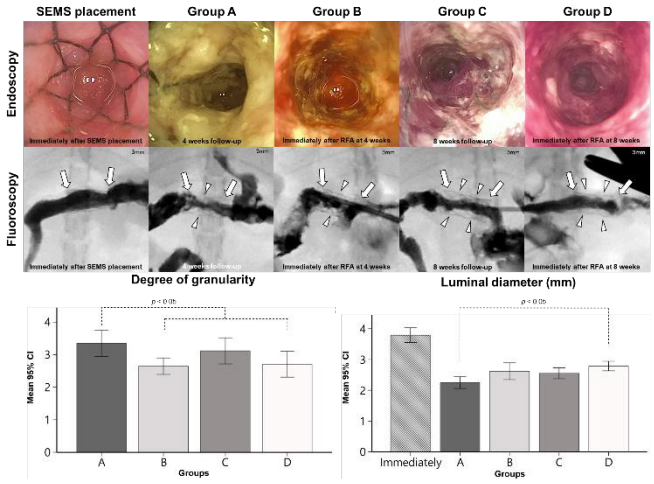


그림 6. 내시경 및 형광 투시 평가

결과적으로 한번의 SEMS 매개 RFA가 4주 동안 스텐트 내 재협착을 치료 및 방지하는 것을 알 수 있었고, 일정 주기의 반복된 SEMS 매개 RFA를 통해 한번의 RFA 보다 높은 개통성을 통한 스텐트 재협착의 치료 및 방지에 보다 효과적인 방법임을 알 수 있었다.

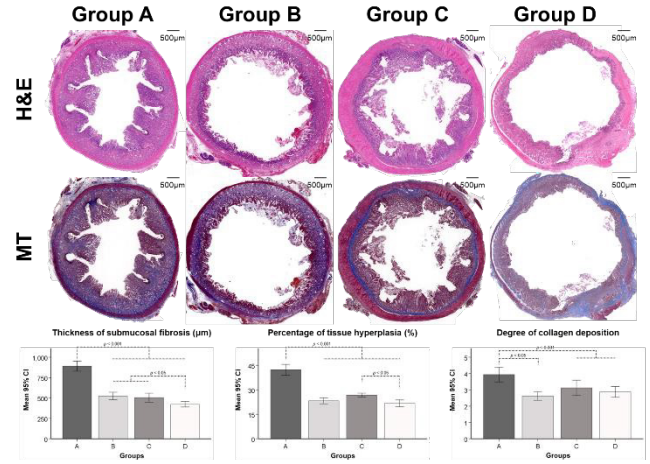


그림 7. 조직학적 분석 및 평가

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(고유번호: RS-2020-KD000079). 또한, 이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (고유번호: 2020R1A2C2003604).

5.참고 문헌

[1] Wadhwa, R. P. et al. Use of self-expandable metallic stents in benign GI diseases. Gastrointestinal endoscopy **58**, 207-212 (2003).

[2] Park JH et al. Balloon-Expandable Biodegradable Stents Versus Self-Expandable Metallic Stents: A Comparison Study of Stent-Induced Tissue Hyperplasia in the Rat Urethra. Cardiovasc Intervent Radiol **42**(9):1343-1351 (2019).

[3] Venu, R. P., et al. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: a modified technique. Endoscopy **30**(6) (1998): 553-558.

[4] Goldberg, S. N. et al. Transluminal radiofrequency tissue ablation with use of metallic stents. Journal of vascular and interventional radiology **8**, 835-843 (1997).

저주파 초음파를 이용한 인체 조직 모사 팬텀 내 케비테이션 생성

안세준, 황대준, Muhammad Rafay Mahmood, 권세나, 정세영, 박기주*
경희대학교 생체의공학과

The generation of acoustic cavitation in tissue phantom using a low frequency ultrasound

Sejun Ahn, Daejoon Hwang, Muhammad Rafay Mahmood, Sena Kwon, Seyoung Jung, Ki Joo Pahk*
Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Republic of Korea
*kjpahk@khu.ac.kr

Abstract

Boiling histotripsy is a promising non-invasive ultrasonic technique which can be used to mechanically fractionate solid tumours via acoustic cavitation. Whilst a number of studies have clearly demonstrated the efficacy of boiling histotripsy in treating cancer, it requires high ultrasound power to produce cavitation and the requirements on the size, focusing gain and frequency of the ultrasound source are also restrictive. In the present study, a new ultrasound method of generating cavitation in a viscoelastic medium (e.g., soft tissue) using relatively low ultrasound power and frequency is proposed and demonstrated with an optically transparent tissue mimicking phantom and a high speed camera. Numerical simulation of wave propagation in tissue phantom is also performed.

1. 연구 배경

집속초음파 연조직 제거술 또는 보일링 히스토트립시는 (boiling histotripsy) 중심 주파수가 1 MHz 이상인 집속초음파를 이용하여 초음파 초점에 위치한 고형 종양(solid tumour)을 비침습적으로(non-invasive) 파쇄하는 기술이다. 이 기술은 높은 음향 압력을 갖는 충격파를(최대 양압 peak positive pressure ≥ 50 MPa; 최대 부압 peak negative pressure ≤ -10 MPa) 사용하여 초음파 초점에서 인위적으로 케비테이션을(acoustic cavitation) 발생시킨다. 이때 발생되는 전단 응력(shear stress)으로 인해 주변 생체조직을 물리적으로 파쇄할 수 있다[1]. 위 기술은 비침습적으로 초음파 초점에 위치한 생체조직을 제거할 수 있다는 장점이 있으나 강력한 충격파를 발생시키기 위해서는 고출력의 초음파 발진 시스템이 필수적으로 필요하다. 본 연구에서는 기존 보일링 히스토트립시 기술에서 사용되는 최대 음향 압력 세기보다 낮은 압력으로도 생체 조직 내에서 강력한 케비테이션을 발생시킬 수 있는 새로운 방법을 고안하였다.

2. 연구 방법

2.1 Experimental method

인체 조직 모사 팬텀(optically transparent tissue gel phantom)에서 케비테이션을 발생시키기 위해 20 kHz 소니케이터(sonicator, 직경 25 mm)를 사용하였다. 물 수조 내에서 소니케이터 팁으로부터 55 mm(시뮬레이션을 통해 결정함) 떨어진 지점에 팬텀을 위치시킨 후 1초 동안 초음파를 조사하였다(그림 1.(a)). 초음파 조사 중 팬텀 내부에서의 케비테이션 생성 및 팬텀 파쇄 여부를 디지털 카메라와 초고속 카메라(40,000 frames per second)를 이용하여 촬영 및 분석하였다. 또한, 소니케이터 팁의 displacement를 조절하여 음향압력세기를 변화시켰으며 컴퓨터 시뮬레이션을 통해 팬텀 내부에서의 압력세기를 예측하였다.

2.2 Numerical method

FEM(Finite Element Method) 기반의 COMSOL Multiphysics를 이용하여 20 kHz 소니케이터에 의해 형성되는 음장(acoustic pressure fields)을 frequency domain에서 시뮬레이션하였다(그림 1.(b)). 시뮬레이션에서 사용된 수식은 Helmholtz equation이며 mesh size는 1.5 mm로 설정하여 20 kHz 초음파 한 파장당 50개의 mesh가 존재하도록 하였다(17884 mesh 적용). 또한, 소니케이터 팁의 displacement를 $A_0\cos(\omega t)$로 설정하였으며, 시뮬레이션에서 도출된 음향 압력 값을 토대로 케비테이션 실험 결과와 비교 분석을 진행하였다(Initial tip displacement amplitude A_0 = 10 ~ 40 μm).

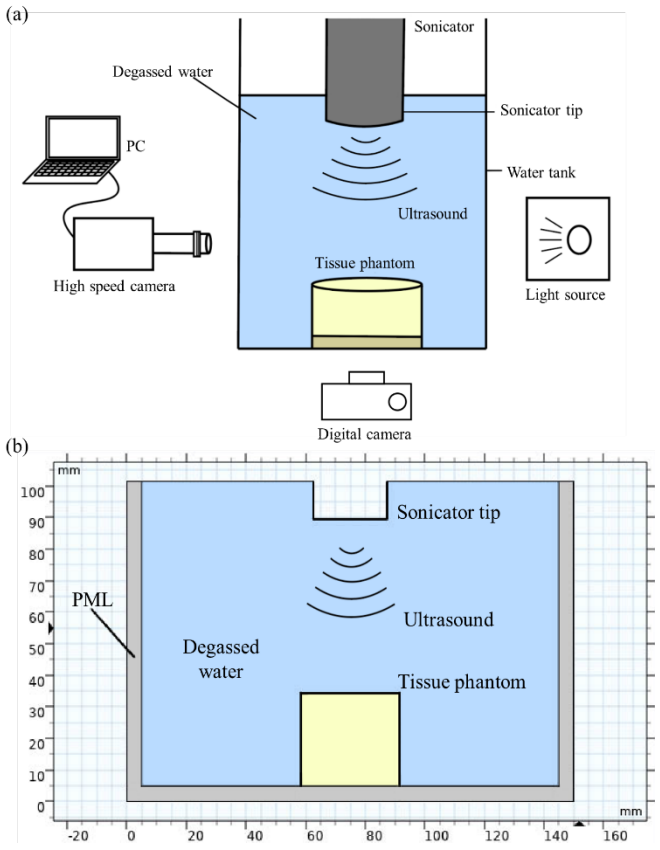


그림 1. (a) 케비테이션 실험 모식도. (b) 시뮬레이션 환경 모식도. PML = Perfectly matched layer.

3. 연구 결과

시뮬레이션을 통해 initial tip displacement amplitude 변화에 따른 인체 조직 모사 팬텀 내부에서의 최대 부압은 −165 ~ −646 kPa임을 도출하였으며(그림 2.(a, b)), 본 실험에서 사용된 모든 초음파 조사 조건에서 케비테이션이 팬텀 내부에서 생성 되는 것을 관찰하였다. 음향압력을 높임에 따라 케비테이션의 크기가 커지고, 발생 범위가 넓어지는 경향성을 확인하였으며, 또한 케비테이션에 의해 발생되는 전단 응력으로 인해 팬텀 내에 데미지가 발생하는 것을 관찰하였다(그림 2.(c-h)). 이 연구 결과는 20 kHz 저주파 초음파를 이용하여 viscoelastic medium에서 강력한 케비테이션을 발생시킬 수 있음을 최초로 보여줌과 동시에 고출력 초음파 발진 시스템 없이 생체조직을 물리적으로 파쇄할 수 있는 가능성을 제시한다. 향후 ex vivo와 in vivo 동물 실험에서 추가 분석을 진행할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 성과는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.2021R1C1C1008240). 본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호:RS-2022-00141091).

5. 참고 문헌

[1] K. J. Pahk, M. O. de Andrade, P. Gélat, H. Kim, and N. Saffari. “Mechanical damage induced by the appearance of rectified bubble growth in a viscoelastic medium during boiling histotripsy exposure.” *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol 53, p.164-177, 2

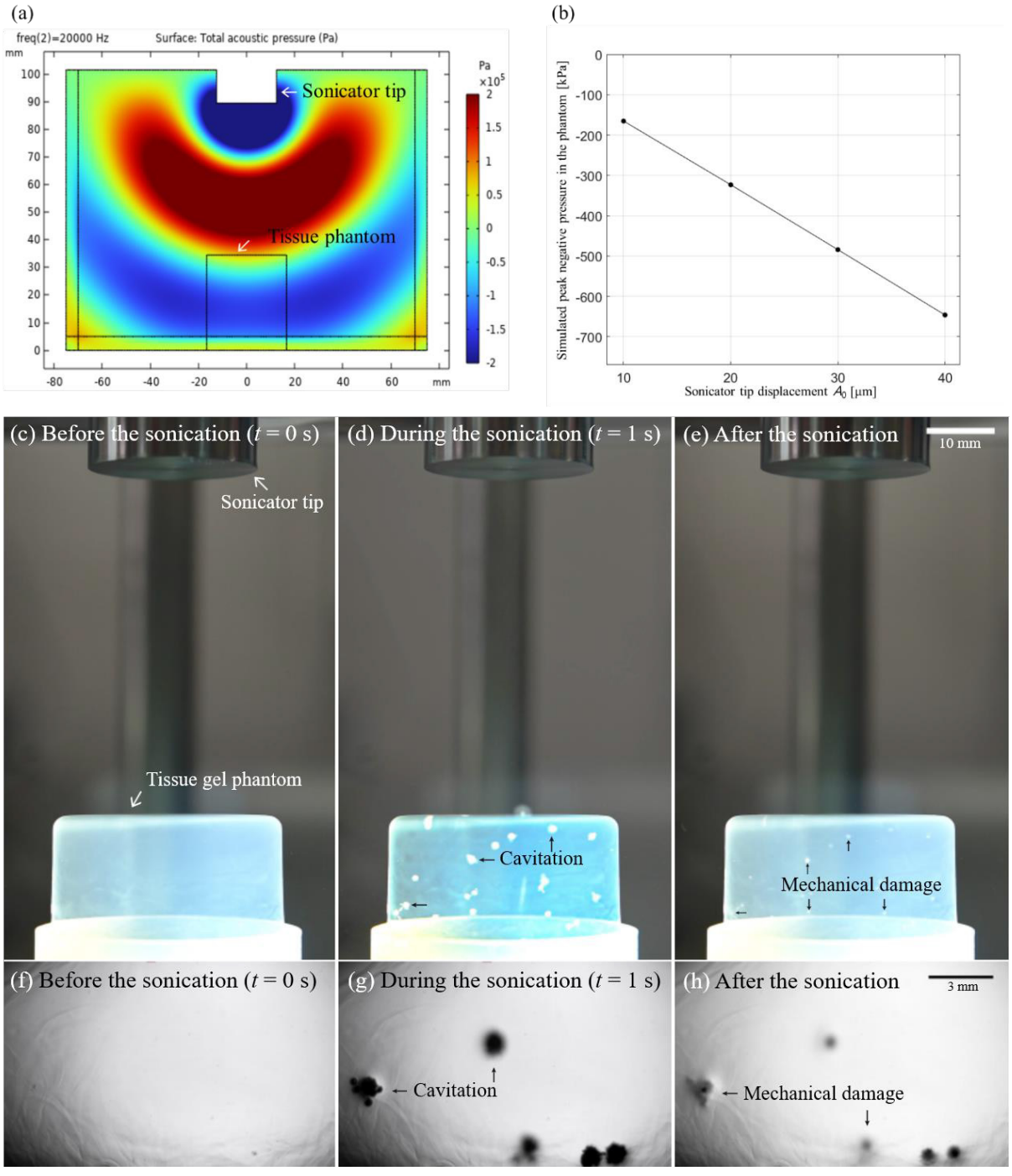


그림 2. (a) 음향 시뮬레이션 결과(A_0 = 10 μm). (b) 소니케이터 팁 input displacement amplitude(A_0) 변화에 따른 인체 조직 모사 팬텀 내부에서의 최대 부압(Peak negative pressure). (c, d, e) 디지털 카메라로 관찰한 팬텀 내 케비테이션. A_0 = 30 μm. (f, g, h) 초고속 카메라로 관찰한 팬텀 내 케비테이션.

상처 관리를 위한 생리학적 모니터링 기반의 웨어러블 시스템

김동제[1], 양승민[1], 고관진[1], 김혜림[2], 이강원[2], 오승자[3], 황석원[1]
고려대학교 KU-KIST융합대학원[1], 서울대학교 융합과학기술대학원[2], 한국과학기술연구원(KIST) 생체재료연구단[3]

Wearable System based on Physiological Monitoring for Wound Management

Dong-Je Kim[1], Seung Min Yang[1], Gwan-Jin Ko[1], Hyerim Kim[2], Kangwon Lee[2], Seung Ja Oh[3], Suk-Won Hwang[1*]
[1]KU-KIST Graduate School of Converging Science and Technology, Korea University, Korea
[2]Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Korea
[3]Center for Biomaterials, Biomedical Research Institute, Korea Institute of Science and Technology (KIST), Korea
[*]dupong76@korea.ac.kr

Abstract

Advances in wearable technology promise effective strategies to improve the management of patients requiring hospitalization for monitoring and treatment. Systematic wound monitoring combined with wireless therapeutic stimulation provides unprecedented insight into wound management, leading to a better outpatient life beyond the traditional nursing environment. Here, we introduce a soft, wireless electronic dressing system that can offer both real-time monitoring of wound status, and biophysical therapy for accelerated healing, in a fully integrated format. A hydrogel-based sensor responds to a biochemical marker (i.e., cathepsin) released from inflammatory wounds, while electronic sensor arrays collect humidity, pH, and temperature related to the healing process. Miniaturized electronics designs serve wireless measurements via Bluetooth interfaces and provide programmed patterns of electrical/optical stimulations that can promote the recovery of damaged tissue. In vivo demonstrations illustrate capabilities of continuous monitoring, including detecting infection by bacterial species, during healing periods and successful treatment, in freely behaving mice, thereby suggesting potential for use in advanced wound management.

1. 연구 배경

Soft electronics that interface with the human body offer a promising strategy for managing personalized medical conditions of outpatients, in skin-attachable, implantable, or sometimes bioresorbable formats that are continuously accessible outside of the traditional clinical setting.[1-2] Despite such significant outcomes, the monitoring of important biomolecular responses that occur in inflammatory and infectious wounds remains unexplored, as well as current techniques of stimulation have been limited by bulky and wired devices that are unsuitable for patients' daily use. Here, we introduce a soft, wireless electronic dressing system that provides an all-in-one solution capable of simultaneous monitoring inflammation marker (i.e., cathepsin) and physiologies (humidity, pH, and temperature) in wound beds, as well as biophysical stimulations to improve wound healing. Integration of electronic components (planar capacitor and photodetector) and a hydrogel that is designed to structurally respond to cathepsin provides a quantitative indication of inflammation and enables warning of infection by external stimuli (e.g., bacterial species). Wireless measurements of pathophysiological wound status and relevant wound environments may provide the basis for an improved, quantitative approach to assess chronic risk and alert on the need for further medical intervention. Along with steady observation, tunable stimulation facilitates active treatments to improve tissue recovery during the healing process. In-depth in vivo investigations in living models demonstrate the overall capabilities of monitoring and accelerated healing for advanced wound management in a continuous, nurse-free mode.

2. 연구 결과

Figure 1A presents exploded view illustration of an electronic wound dressing system that combines a conventional passive dressing with optoelectronic components capable of monitoring and healing the affected skin. The proposed system consists of two different layered units: (i) a disposable, skin-integrated unit (Unit I) contains arrays of biosensors for real-time monitoring of wound-related vital signs such

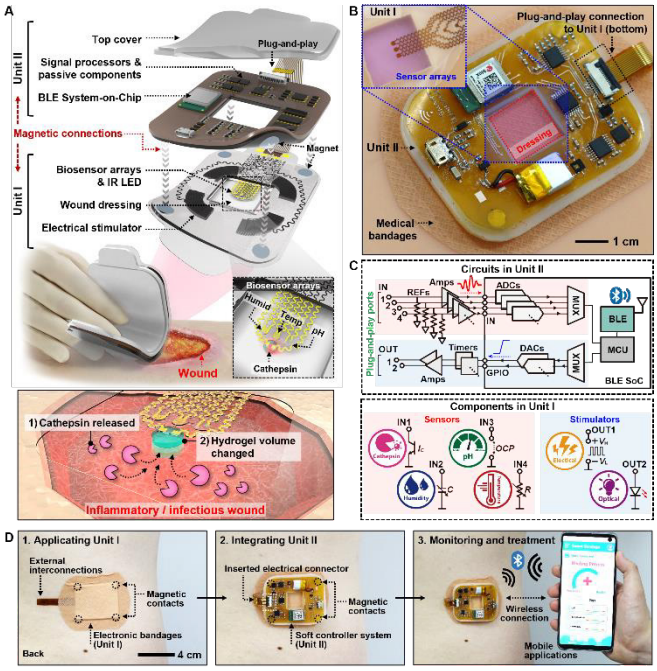


Figure 1. Soft electronic dressings for wound management

as inflammation (cathepsin) and physiologies (humidity, pH, and temperature) as well as planar electrodes and optical sources for electrical/optical stimulations to accelerate wound healing; (ii) integrated electronic modules (Unit II) for remote control operation via a wireless link. Each unit can be simply assembled/disassembled via magnetic buttons and electrically connected through a plug and play interface. The lower frame of Figure 1A highlights the ability to observe concentrations of cathepsin -- a biomarker strongly related to inflammatory responses -- at wound sites, by a synthesized hydrogel designed to be cleaved in response to cathepsin release. An optical image in Figure 1B shows a representative device placed on a wound replica, which contains signal processors, Bluetooth module and a small rechargeable battery on a thin, flexible printed

circuit board (FPCB). Figure 1C presents an overall process diagram. Figure 1D provides an example of application procedures of the electronic wound dressing on the skin, showing placement of Unit I, integration of Unit II, and wireless network operation using a smartphone-based application.

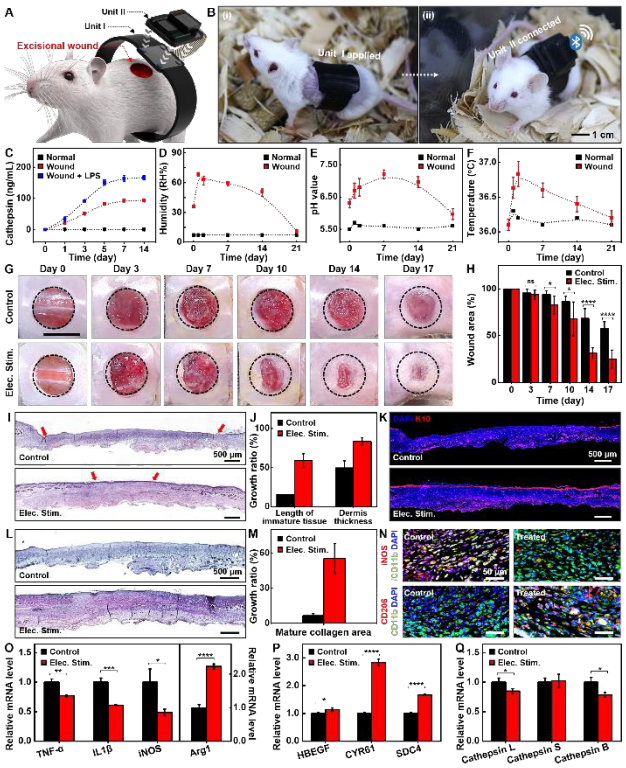


Figure 2. In vivo demonstrations of wound systems

Figure 2A shows a soft, miniaturized electronic wound dressing system, allowing for determination of biochemical and physiological conditions at affected regions and for stimulations to hasten wound healing in living models. Full-thickness excisional wounds (~10 mm in diameter) were created using a medical-grade biopsy punch on the dorsum of mice, to evaluate the capabilities of devices. Photographs in Figure 2B show brief, sequential steps to apply Unit I onto the excisional wound and combine Unit II to form a complete system. Figure 2C-F summarizes the results of comprehensive monitoring of relevant parameters, including cathepsin (Figure 2C), humidity (Figure 2D), pH (Figure 2E), and temperature (Figure 2F), compared to the normal skin in the same model. Levels of cathepsin, an inflammation-related biomarker, increased in skin wounds during the first 5 days, while remained unchanged in the control group (normal, Figure 2C). During the same period, excessively elevated levels of cathepsin were monitored when injection with lipopolysaccharide (LPS), a pathogenic stimulator from Gram-negative bacteria. The results demonstrate the ability to detect abnormal ranges of cathepsin concentration, which can be a means of appropriate medical precautions and treatments to prevent unexpected infections from developing into a critical condition. Moisture balance is a key factor in acute and chronic wound care since a moist environment accelerates wound healing rates and promotes cellular growth, angiogenesis, and epithelialization. Figure 2D provides measured changes in humidity that rapidly increased at the initial stage due to wound exudate as a normal healing process, remained within an adequate moist range, and tended to gradually decrease to a normal level with the healing process. The collected results in Figure 2E present temporal behaviors of pH scales. The value at the early stage increased to 7.4, higher than a healthy skin pH (4.0 to 6.0) because of internal tissue exposure and outflow of interstitial fluids, and then decreased as healed. Figure 2F exhibits variations of temperature at wound sites over the process of wound healing. As compared to normal skin, initial rises in temperature at damaged regions were due to local blood flow, potentially associated with induced angiogenesis and fibrosis.

To investigate in vivo efficacy of electrical stimulation for accelerating the wound healing process, a full-thickness wound was treated with the electronic device for 17 days. A collected set of pictures in Figure 2G present evaluation of wound healing rates for each group with/without electrical stimulation, resulting that electrotherapy was clearly effective after day 10, which was supported by quantitative analysis of wound closure between the electrically treated group (75 ± 9.8 %) and the control group (43 ± 7.5 %) (Figure 2H). Histological analysis via H&E staining in Figure 2I revealed that the length of immature tissue (re-epithelialization), and total dermal thickness were improved in the treated group. For the detailed analysis of epidermis formation, immunofluorescence staining of cytokeratin 10 (K10) was performed to confirm keratinocyte distribution in the wound site (Figure 2K). As a result, the epidermis formation was promoted in the stimulated group. In addition, the electrical stimulation enhanced mature collagen deposition in the wound bed as indicated by the red color of Herovici staining in Figure 2L as well as quantitative counts in Figure 2M. To evaluate the immunomodulatory effect of the electrical stimulation, we examined the expression of pro-and anti-inflammatory markers in the wound site. The co-staining of inflammatory marker, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and macrophage marker (CD11b), indicating M1 macrophages, was significantly suppressed on day 17 in the treated group (Figure 2N (top)). On the other hand, the co-staining of anti-inflammatory marker (CD206) and macrophage marker (CD11b), indicating M2 macrophages, was remarkably increased in the treated group compared to the control group (Figure 2N (bottom)). In addition, mRNA levels of inflammatory genes, including TNF-α, IL-1β, and iNOS, were effectively suppressed whereas mRNA levels of the anti-inflammatory gene, Arg1, were significantly upregulated in the treated group (Figure 2O). The mRNA levels of keratinocyte activation markers (HBEGF, CYR61, SDC4) inducing wound remodeling were also increased in the treated group (Figure 2P). Collectively, the electrical stimulation successfully accelerated wound healing by triggering keratinocytes and fibroblasts migration. The expression levels of cathepsin, in particular, L and B which are indicators of the inflammatory environment was decreased in the treated group (Figure 2Q), showing the stimulation attenuated the inflammatory response inducing the wound remodeling phase, which is the important transition in the wound healing process.

3.참고 문헌

[1] Chung, H. U. *et al.* Binodal, wireless epidermal electronic systems with in-sensor analytics for neonatal intensive care. *Science* **363**, eaau0780 (2019).

[2] Yang, S. M. *et al.* Hetero-Integration of Silicon Nanomembranes with 2D Materials for Bioresorbable, Wireless Neurochemical System. *Adv. Mater.* **34**, 2108203 (2022).

포스터

P-001

진단용 초음파 흡수체 표지의 재질에 따른 영상 SNR 평가

안수진[1], 박찬솔[2], 강창기[1*,2]

가천대학교 방사선학과[1], 가천대학교 일반대학원 보건과학과[2]

Evaluation of Image SNR by Material of Absorptive Marker in Ultrasound

Soojin Ahn[1], Chansol Park[2], Chang-Ki Kang[1*,2]

[1]Department of Radiological Science, [2]Department of Health Science, Gachon University Graduate School, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea

*ckkang@gachon.ac.kr

Abstract

Ultrasound has no radiation exposure and is being used in various fields due to its non-invasive characteristics. When acquiring an ultrasound image, an auxiliary device that adjusts the brightness is used, but absorptive markers are also used to darken the region of interest. However, there have been very few studies on absorptive markers of various materials. Therefore, in this study, ultrasound images of the rectus abdominis muscle attached with absorptive markers were acquired, and the signal change according to the material of the absorptive marker was compared. Vinyl plastic electrical (VPE), medical polyurethane (PU) and aluminum (Al) tapes were used as materials of the absorptive marker. The skin, fat, and muscle layers of the rectus abdominis muscle image were designated as region of interests (ROIs) to measure the SNR and compare the signal attenuation rates according to the material. In ROI 1, the attenuation was large in the order of Al < PU < VPE, in ROI 2, PU < Al < VPE, and in ROI 3, PU < Al < VPE. The results suggest that absorbers of various materials suitable for use can be used for labeling ROI territories.

1. 연구배경

초음파는 압전 물질에서의 압전 효과에 의하여 파장을 발생시키는 방법으로 물질의 특성에 따라 전달 속도의 차이가 발생하고, 물질과 반사, 흡수, 굴절, 투과, 산란 및 감쇠하는 상호작용을 한다 [1,2].
이러한 특성을 가지는 초음파는 보건의료계열뿐만 아니라 공업, 산업, 식품업 등 다양한 분야에서 활용되고 있으며, 특히, 보건의료계열에서 초음파의 사용은 방사선에 의한 피폭이 없으며, 비침습적이라는 특징으로 심혈관, 근골격 및 유방 등 다양한 부위의 진단에 사용되고 있다. 또한 물리치료 및 스포츠와 관련한 연구분야에서의 사용이 증가하고 있으며, 목적에 따라 보조기구를 사용하여 영상의 밝기를 조절하고 있다 [3–5].
영상을 밝게 하는 방법으로는 탐촉자와 측정부위 사이에 젤패드를 위치시키며 [4], 반대로 관심영역(Region of Interest, ROI)을 어둡게 표시하기 위한 방법으로 흡수체 표지를 피부 표면에 부착하고 있다 [6,7]. 흡수체 표지는 공기 혹은 금속 등을 이용하고 있으며, 부착한 지점은 초음파 영상에서 신호가 감쇠되어 검은 음영으로 표시된다.
초음파를 이용한 연구에서 다양한 재질의 흡수체 표지를 사용하고 있으나, 재질에 따른 영상의 변화를 비교하는 실험은 거의 진행되지 않았다. 이에 본 연구에서는 피부, 지방층 및 근육이 복합적으로 나타나는 복직근을 대상으로 흡수체 표지를 부착한 초음파 영상을 획득 및 분석하여, 흡수체 표지의 재질에 따른 신호 변화를 비교하고자 한다.

2. 연구방법

본 연구는 20대의 건강한 일반인 남성 26명(나이, 23.81±2.17 years; 신장, 175.00±5.89 cm; 체중, 73.23±8.51 kg [mean±SD])을 대상으로 진행하였다. 초음파 영상은 진단용 초음파(RS85, Samsumg medison)와 Linear transducer array(LA2-14A, Samsung medison, Frequency bandwidth: 2.0 to 14.0 MHz)를 이용하여 획득하였으며, 흡수체 표지는 Vinyl Plastic Electrical Tape(VPE; Super 33, Scotch), Medical Polyurethane Tape(PU; BNG-#2003, Super fix) 그리고 Aluminum Tape(Al; Aluminium Tape #425, 3M™)를 이용하였다. 초음파 영상은 배꼽에서 왼쪽으로 5 cm 지점의 복직근이 위치한 부분에 탐촉자의 중심을 위치시킨 상태에서 B-mode의 영상을 획득하였으며, 흡수체 표지는 탐촉자의 절반크기인 가로 3 cm, 세로 1 cm의 크기로 준비하여 탐촉자의 중심을 기준으로 피부의 오른쪽에 부착하였다. 이후 흡수체 표지를 부착하지 않은 상태(Rest)와 각 흡수체 표지를 부착한 상태의 B-mode 영상을 획득하였다 [그림 1].
획득한 데이터는 영상 분석 프로그램(Image J; Available online: https://imagej.nih.gov/ij/)을 이용하여 ROI 1) 피부, ROI 2) 지방층, ROI 3) 복직근 및 ROI 4) 백그라운드를 설정하여 신호의 평균과 표준편차를 측정하였다 [그림 2].
이후 측정한 ROI 1) ~ ROI 3)의 평균 신호값과 ROI 4)의 표준편차를 이용하여 신호대잡음비(Signal to Noise Ratio, SNR)를 계산하였으며, Rest와 흡수체 표지를 부착한 상태의 SNR을 비율로 계산하여 흡수체 표지의 재질에 따른 신호 변화를 비교하였다.

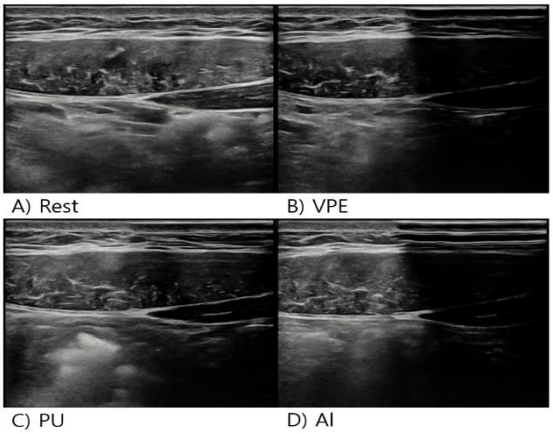


그림 1. 흡수체 표지 부착에 따른 B-mode 영상

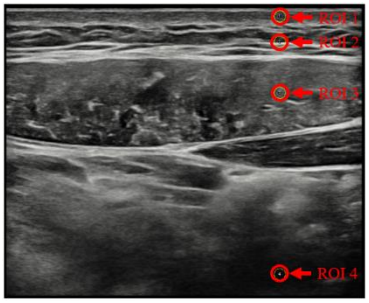


그림 2. B-mode 영상에서 ROI 설정 위치

3. 연구 결과

각 ROI에서 흡수체 표지의 재질에 따른 SNR 크기와 변화율은 [표 1]과 같았다.

N=26		Rest	VPE	PU	Al
ROI 1	평균 SNR	67.96 ±24.70	20.75 ±14.20	26.35 ±10.15	34.72 ±15.44
	비율(%)	100	31.54	40.25	52.61
ROI 2	평균 SNR	57.38 ±21.08	16.79 ±11.23	27.05 ±17.47	20.26 ±14.11
	비율(%)	100	30.69	48.17	37.68
ROI 3	평균 SNR	50.33 ±23.42	6.79 ±5.76	14.22 ±11.64	6.81 ±9.27
	비율(%)	100	15.64	31.38	16.16

표 1. 각 ROI에서 흡수체 표지의 재질에 따른 평균 SNR의 크기와 신호의 변화 비율

ROI 1은 피부층에 해당하며, 평균 SNR은 Rest에서 67.96±24.70, VPE에서 20.75±14.20, PU에서 26.35±10.15, 그리고 Al에서 34.72±15.44로 확인되었으며, Rest에 비하여 VPE에서 31.54%, PU에서 40.25%, Al에서 52.61%로 신호가 감쇠되었다.

ROI 2는 지방층에 해당하며, 평균 SNR은 Rest에서 57.38±21.08, VPE에서 16.79±11.23, PU에서 27.05±17.47, 그리고 Al에서 20.26±14.11로 확인되었으며, Rest에 비하여 VPE에서 30.69%, PU에서 48.17%, Al에서 37.68%로 신호가 감쇠되었다.

ROI 3는 근육층에 해당하며, 평균 SNR은 Rest에서 50.33±23.42, VPE에서 6.79±5.76, PU에서 14.22±11.64, 그리고 Al에서 6.81±9.27로 확인되었으며, Rest에 비하여 VPE에서 15.64%, PU에서 31.38%, Al에서 16.16%로 신호가 감쇠되었다.

ROI 1에서 감쇠 정도는 Al < PU < VPE 순이었고, ROI 2에서 PU < Al < VPE, ROI 3에서 PU < Al < VPE인 것으로 확인되었다. 이러한 결과를 바탕으로 기존에 사용되던 Al의 경우 피부층에서 Reverberation Artifact가 생성되는 것을 확인하였으며, 이에 대한 대안으로 Al보다 우수한 신호 감쇠 정도를 보이는 VPE의 사용이 가능할 것으로 보인다. 또한 PU의 경우 VPE나 Al에 비하여 신호의 감쇠는 작았으나, 영상에서 각 조직의 경계를 명확하게 구분할 수 있었으며, 흡수체 표지로서 적용할 경우 음영에 의한 영상의 손실을 최소화하며 표지가 가능할 것으로 보인다. 또한 VPE와 PU의 경우 금속인 Al보다 안전하며, 유연성이 있는 특징이 있으며, Al에 비하여 기존의 형태를 유지하는 것이 간편하고, 원하는 모양으로 쉽게 제작할 수 있다는 장점이 있다. 특히 VPE의 경우 산업, 공업현장에서 다양한 용도로 사용되고 있으며, PU는 드레싱 등 상처치료에 사용되는 습윤밴드 혹은 방수밴드로 제작되어 의료현장에서 사용되고 있다.

이에 따라 초음파 영상에서 관심영역의 표지를 위하여 용도에 맞는 다양한 재질의 흡수체 표지가 사용될 수 있을 것으로 보이며, 의료용 테이프로 제작하여 사용한다면 드레싱 상태에서 초음파 영상을 획득할 수 있을 것이고, 감염의 예방과 비용의 절감 등 여러 장점이 있을 것으로 판단한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 별도의 지원을 받지 않음.

5.참고 문헌

1. Aldrich, J.E. Basic Physics of Ultrasound Imaging: *Critical Care Medicine* **2007**, *35*, S131–S137, doi: 10.1097/01.CCM.0000260624.99430.22.

2. Madsen, E.L.; Frank, G.R.; Dong, F. Liquid or Solid Ultrasonically Tissue-Mimicking Materials with Very Low Scatter. *Ultrasound in Medicine & Biology* **1998**, *24*, 535–542, doi:10.1016/S0301-5629(98)00013-1.

3. Hicks, K.M.; Onambélé-Pearson, G.; Winwood, K.; Morse, C.I. Oral Contraceptive Pill Use and the Susceptibility to Markers of Exercise-Induced Muscle Damage. *Eur J Appl Physiol* **2017**, *117*, 1393–1402, doi:10.1007/s00421-017-3629-6.

4. Klucinec, B. The Effectiveness of the Aquaflex Gel Pad in the Transmission of Acoustic Energy. 5.

5. Maganaris, C.N.; Paul, J.P. Hysteresis Measurements in Intact Human Tendon. *Journal of Biomechanics* **2000**, *33*, 1723–1727, doi:10.1016/S0021-9290(00)00130-5.

6. Bohm, S.; Mersmann, F.; Schroll, A.; Mäkitalo, N.; Arampatzis, A. Insufficient Accuracy of the Ultrasound-Based Determination of Achilles Tendon Cross-Sectional Area. *Journal of Biomechanics* **2016**, *49*, 2932–2937, doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.07.002.

7. Pearson, S.J.; Ritchings, T.; Mohamed, A.S.A. The Use of Normalized Cross-Correlation Analysis for Automatic Tendon Excursion Measurement in Dynamic Ultrasound Imaging. *Journal of Applied Biomechanics* **2013**, *29*, 165–173, doi:10.1123/jab.29.2.165.

P-002

딥러닝 검출 기법을 활용한 환자의 의식 상태 판별 연구

조민우[1], 최동현[2], 윤단[3], 김기홍[4], 홍기정[4], 김성완[1,2,5*]

서울대학교병원 융합의학과 [1], 서울대학교 의과대학 의공학교실 [2], 서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링[3], 서울대학교병원 응급의학과[4], 서울대학교 바이오공학연구소[5]

Identification of a patient's consciousness using a deep learning detection methods

Minwoo Cho [1], Dong Hyun Choi [2,3], Dan Yoon [2], Kihong Kim[3], Ki Jeong Hong[3], and Sungwan Kim[1,4,5*]

[1]Transdisciplinary Department of Medicine and Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea

[2]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Korea

[3]Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Korea

[4]Department of Emergency Medicine, Seoul National University College of Medicine and Hospital, Korea

[5]Institute of Bio Engineering, Seoul National University, Korea

[*]sungwan@snu.ac.kr

Abstract

Recent progress in video and image recognition opened up possibilities for promising applications in healthcare. With deep learning-based detection algorithms, it is possible to detect human movements from videos. The combined use of image processing and deep learning methods on raw clinical videos may enable automatic assessment of a patient's level of consciousness. It can be used as a support tool for inexperienced personnel, be used to monitor the deterioration of consciousness of critical patients, and enhance the reliability of consciousness assessment in multidisciplinary clinical settings. In this study, we aimed to check patient's level of consciousness by detecting the hand, foot movement and eye opening, and evaluate its performance through clinical simulation. As the results, we acquired the accuracy of eye opening is 100%, foot movements is 93.75%, hand movements is 87.5%.

1. 연구 배경

우리나라 연간 응급실 이용환자 수는 약 1,000만 명으로(중앙응급의료센터, 2016) 응급실은 국민 건강을 담당하는 중요한 사회안전망이다. 응급실을 방문한 많은 환자가 뇌졸중, 심근경색, 패혈증과 같은 빠른 진단과 처치를 필요로 하는 질환으로 방문한다. 급성 뇌졸중의 경우 뇌혈관 재혈류 치료는 증상 발생으로부터 4.5시간 이내에 시행해야 하며, 패혈증 환자의 경우 응급실에서 1시간 이내에 수액과 항생제 투약이 필요한 등 응급질환에서 빠른 진단과 처치가 매우 중요하다[1]. 이렇듯, 응급 환자의 의식 상태를 파악하는 것은 매우 중요한 일이지만, 의료 인력의 부족으로 인하여 빠른 진단이 어려운 경우가 발생할 수 있다. 뿐만 아니라, 의식 상태를 측정하는 것은 의료진의 주관적인 판단에 의존하는 경향이 있기 때문에 숙련도도 큰 영향을 끼친다. 이러한 취약점을 극복하기 위하여, 본 연구에서는 영상처리와 인공지능 딥러닝 기법을 적용해 보고자 한다. 현재까지는 주로 만성질환에 의료 인공지능 연구가 집중되어 있으나 응급질환에서도 인공지능을 적용할 때 의료진의 진단율을 높이고 효율성을 증대시킬 수 있다[2]. 응급환자에게 진단과 치료를 보다 빠르고 정확하게 제공하는데 인공지능을 통한 음성인식과 영상인식 기술이 큰 역할을 할 것으로 기대된다[3]. 본 연구진은 음성·영상 인식기술 기반 임상정보 데이터베이스(Clinical Information Database using Voice and Image Technology (CID-VIT)) 구축을 위한 플랫폼 및 이를 토대로 한 데이터베이스를 구축하였다. 이를 바탕으로 딥러닝과 영상 인식기술을 기반으로 응급의료 서비스 분석툴을 개발하고자 한다.

2. 연구 방법

환자의 의식 상태를 파악하기 위하여, 본 연구에서는 눈의 뜨고 감음과 팔, 다리의 움직임을 기준으로 선정하였다. 눈의 뜨고 감음과 팔, 다리의 움직임은 의식 상태를 판별하기 위해 사용되는 대표적으로 주요한 특징점(Feature)으로, AVPU, 혹은 글라스고우 척도(GCS Scale) 등에서도 주요 기준으로 활용된다[4].

본 연구에서는 실제 환자의 반응을 그대로 모사하는 피험자를 모집하고, 의료진과 환자의 대화와 반응을 시나리오로 제공하여 실제 응급실에서 환자를 보는 것과 유사한 환경을 재현하였다.



그림 1. 환자의 반응을 모사하는 시나리오 중 눈을 뜨고 감음을 감지하기 위한 비디오 촬영

응급실과 유사한 공간 내에서 환자용 침상 위에 환자가 누워 있으며, 시나리오에 따라 의식이 낮은 수준부터 높은 수준까지 다양하게 환자의 행동을 모사한다. 의료진은 실제 환자를 보는것과 동일하게 질문을 하고 환자에게 행동을 지시하며, 이에 대한 환자의 반응은 모두 영상으로 녹화되었다. 녹화된 영상에서 눈의 뜨고 감음을 파악하는 것은 Deep Learning Convolutional Neural Network (CNN) 을 활용하였으며, 팔과 다리의 움직임을 파악하는 것은 MediaPipe 알고리즘을 사용하였다.

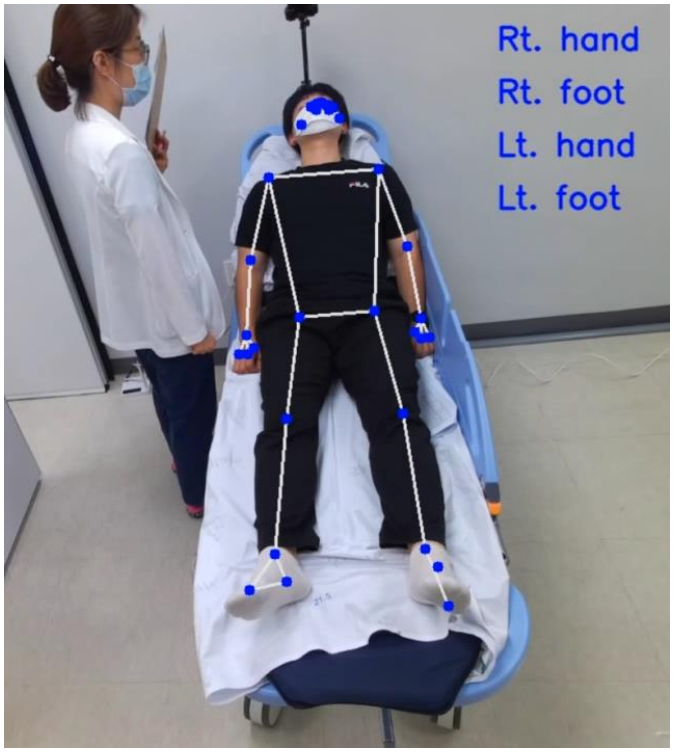


그림 2. 환자의 팔, 다리 움직임을 파악하기 위한 Deep Learning MediaPipe 알고리즘 적용

3. 연구 결과

환자의 반응을 모사하는 피험자 10명을 대상으로 영상을 촬영하고, 행동 별로 80장의 이미지를 사용하였다. 팔, 다리를 들어올림과 가만히 있는 것에 대하여 각각 80장의 이미지를, 눈을 뜬 것과 감은 것에 대해서 각각 80장의 이미지를 추출하여, 총 480장의 이미지를 사용하였다. 이 중에서 80%를 Training에 사용하였고, 20%를 Test set 으로 사용하였다.

결과적으로, 눈의 뜨고 감음에 대한 정확도는 100%를 보였으며, 팔의 들고 내림에 대한 정확도는 93.75%, 다리의 들고 내림에 대한 정확도는 87.5% 를 보여주었다. 결과에 대한 분석으로, 눈의 뜨고 감음의 경우에는 동공과 흰자가 뚜렷한 특징으로 작용하였기에 명확하게 분류되었다고 볼 수 있다.

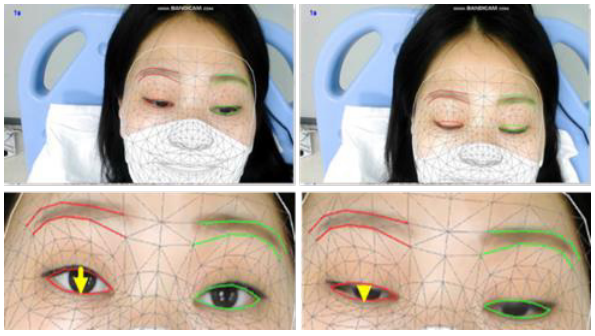


그림 3. 환자의 눈을 뜨고 감음에 대한 검출

팔의 들고 내림 역시 높은 정확도를 보였으나, 반면에 다리의 들고 내림의 경우, 카메라에서 환자를 내려다보는 각도로 촬영된 영상의 특성 상, 다리의 움직임에 대한 Depth 정보가 정확하게 판별되지 못하여 다소 낮은 정확도를 보인 것으로 해석된다.

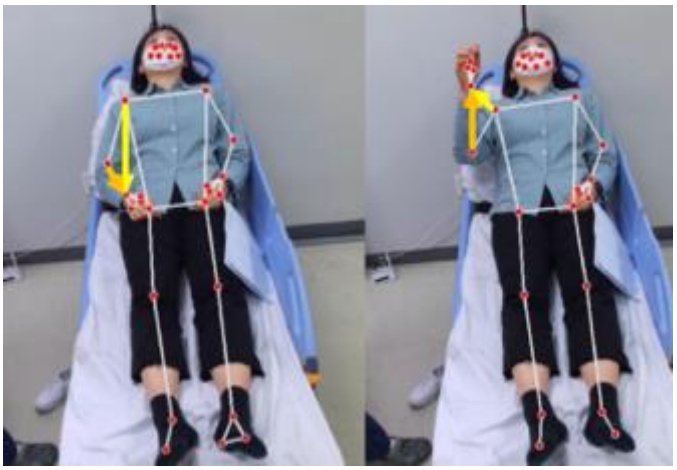


그림 4. MediaPipe Skeleton 추출을 통한 팔, 다리 움직임 인식

4.참고 문헌

[1]. Gill M, Martens K, Lynch EL, Salih A, Green SM. Interrater reliability of 3 simplified neurologic scales applied to adults presenting to the emergency department with altered levels of consciousness. Ann Emerg Med. 2007;49:403-407, 407 e401.

[2]. McHugh ML. Interrater reliability: The kappa statistic. Biochem Med (Zagreb). 2012;22:276-282.

[3]. Haldar M, Verma A, Jaiswal S, Sheikh WR. Interrater reliability of four neurological scales for patients presenting to the emergency department. Indian J Crit Care Med. 2020;24:1198-1200.

[4]. Feldman A, Hart KW, Lindsell CJ, McMullan JT. Randomized controlled trial of a scoring aid to improve glasgow coma scale scoring by emergency medical services providers. Ann Emerg Med. 2015;65:325-329 e322.

P-003

딥러닝 기반 퇴행성 무릎 골관절염 진단 모델

전병준[1*], 김근우[2,3], 백창훈[4], 김성완[1,3,4,5+]

서울대학교 바이오엔지니어링 협동과정[1], 서울대학교병원 정형외과[2], 서울대학교 의과대학 의공학교실[3],
서울대학교병원 융합의학과[4], 서울대학교 의용생체공학연구소[5]

Knee Osteoarthritis Diagnostic Model Using Convolutional Neural Network

Byoungjun Jeon[1], Geunwu Gimm[2,3], Changhoon Baek[4], Sungwan Kim[1,3,4,5]

[1]Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University, Republic of Korea

[2]Department of Orthopedic Surgery, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

[3]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

[4]Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

[5]Institute of Medical and Biological Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

[*]bjjeon125@snu.ac.kr and [+]sungwan@snu.ac.kr

Abstract

Early detection of knee osteoarthritis is known to be effective in delaying the progression of osteoarthritis by providing treatment such as weight loss and exercise. These early treatments are important because the damage of osteoarthritis is irreversible and total knee arthroplasty, a surgical treatment, is required to treat knee osteoarthritis. Thus, this study intends to show the feasibility of early diagnosis by applying a deep learning convolutional neural network model based on X-ray images of knee osteoarthritis. In the classification of osteoarthritis, the model showed an accuracy of 83.2%, a sensitivity of 86.4%, and a specificity of 78.1%.

1. 연구 배경

골관절염(Osteoarthritis)은 관절 사이의 보호 연골이 시간이 지남에 따라 마모된 상태이며 퇴행성 질환으로 수백만 명의 사람들에게 통증, 이동 제한, 독립성 및 삶의 질에 영향을 미치는 가장 흔한 관절염 형태이다 [1]. 골관절염의 경우 연골이 분해되기 시작하면서 뼈에 변화를 일으키며 시간이 지남에 따라 악화된다 [2]. 이때, 연골의 충격 흡수 역할이 감소되며 관절의 뼈가 서로 더 밀접하게 마찰된다. 골관절염은 통증, 경직 및 부기를 유발할 수 있으며, 기능 저하와 장애를 유발하기도 한다 [3]. 또한, 악화 정도에 따라 일상적인 작업을 수행할 수 없는 경우도 발생한다.

주요 위험 요소는 마모, 노화, 비만 등이 있다 [4, 5]. 골관절염의 손상은 되돌릴 수 없으며 외과적 치료인 인공슬관절 전치환술이 필요하다. 이는 특히 비만의 정도와 직접적으로 연관이 있으며, 무릎 골관절염의 조기 발견은 체중 감량 및 운동과 같은 치료뿐만 아니라 골관절염의 진행을 지연시키는 데 효과적으로 알려졌다 [6, 7]. 언급된 골관절염의 특징을 기반으로 한 단순 머신러닝 모델은 영상 데이터의 처리에 어려움이 있기 때문에 통합 모델의 개발을 위해 우선 영상을 바탕으로 진단이 가능한 모델의 개발을 하고자 한다. 따라서 본 연구에서는 X-ray 영상을 기반으로 딥러닝 convolutional neural network(CNN) 모델을 적용하여 조기 진단의 가능성을 확인하고자 한다.

2.연구 방법

1,589장의 정상 무릎 영상과 2,247장의 무릎 골관절염 영상 데이터를 대상으로 하여, 총 3,836장의 무릎 X-ray 영상을 바탕으로 이루어졌다. 데이터는 오픈 소스인 Kaggle의 데이터셋을 사용하였으며, train, validation, 그리고 test 세트로 나누어 각각 2,455장, 613장, 그리고 768장으로 재구성되었다.

Train 세트는 딥러닝 CNN 모델을 훈련하는데 사용되며, validation 세트로 모델의 파라미터 조정을 하였다. 최종적으로 모델의 성능은 이전에 본 적이 없는 test 세트를 사용하여 평가했다.

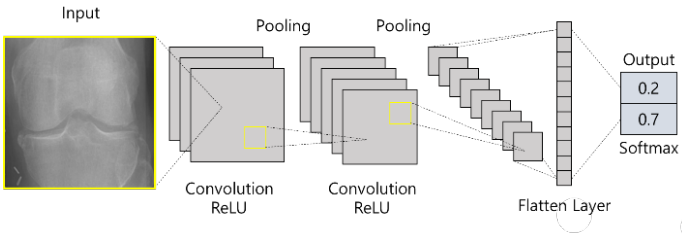


그림1. 딥러닝 CNN 모델의 전체적인 구성

CNN 모델을 구성할 때, train 세트로 학습을 진행하고 모델의 파라미터 조정을 위해 validation 세트를 이용하였다. X-ray 영상은 (224,224,3)의 크기로 조정되어 입력되었으며, 조정된 파라미터는 convolution layer, pooling, dropout rate, 그리고 Adam optimizer의 learning rate이다.

정상 무릎과 골관절염 무릎의 label을 바탕으로 예측된 classification 결과를 비교하여, categorical cross-entropy

손실함수와 Adam optimizer를 통해 모델을 학습하였다. 그리고 위 파라미터를 조정함으로써 validation 세트에 대한 정상 무릎과 골관절염 무릎을 분류하는 정확도를 바탕으로 모델의 파라미터를 정했다.

최종 모델의 성능은 precision, recall, f-1 score, accuracy, 그리고 confusion matrix로 나타냈으며, 본 연구에서는 Python 3.7.12 버전과 Keras 2.6.0 버전을 사용했다.

3. 연구 결과

최종 CNN 모델의 파라미터는 다음과 같았다. 3x3 kernel size와 32 filter를 갖는 3층의 convolution layer, average pooling layer, 0.2 dropout rate, 그리고 0.001의 learning rate를 갖는 Adam optimizer로 구성되었다.

총 768장의 test 세트 무릎 영상에 대해 최종 CNN 모델로 평가하였을 때, 83.2%의 정확도를 보였으며, 그림 2의 confusion matrix에서 확인할 수 있듯이, 민감도는 86.4%, 특이도는 78.1%를 나타냈다.

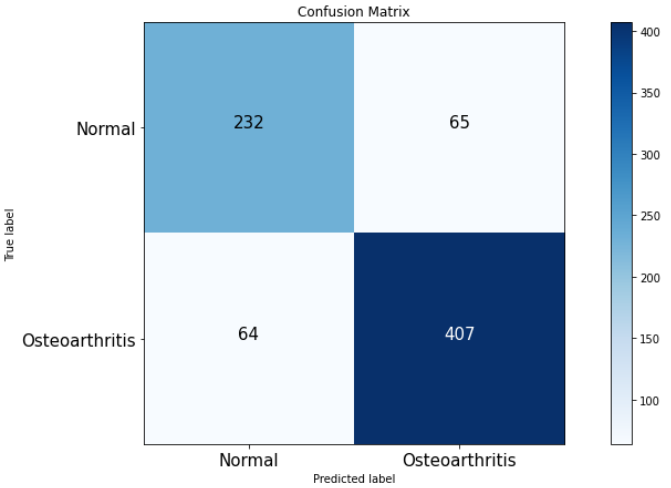


그림2. Test 세트에 대한 분류 Confusion Matrix

또한, 아래 표1에서 확인할 수 있듯이 골관절염 분류에 대한 precision은 0.862, recall은 0.864, 그리고 f-1 score는 0.863으로 나타났다. 이는 학습된 모델로 무릎 골관절염을 구분할 수 있는 성능이 80% 이상임을 나타낸다. 본 모델의 한계점으로는 정상 무릎을 구분해내는 정도가 80%가 넘지 않았다는 점이다. 이는 추후 연구를 통해 다각도의 무릎 영상을 기반으로 학습한다면 더 나은 결과를 보여줄 것으로 예상된다.

	precision	recall	f1-score
Normal	0.783784	0.781145	0.782462
Osteoarthritis	0.862288	0.864119	0.863203

표2. 학습된 CNN 모델의 Precision, Recall, F1-score 성능

본 연구에서는 CNN 모델을 활용하여 정상 무릎과 골관절염 무릎의 X-ray 영상에 대한 분류가 가능하며 조기 진단에 활용될 수 있는 가능성을 확인했다. 위에서 언급했듯이 향후 연구에서는 무릎의 한 방향 영상뿐만 아니라 하지 전체 영상 등의 다각도 영상 데이터를 활용하여 더 정확한 진단 모델의 개발이 가능할 것으로 예상된다.

또한, 인공슬관절 전치환술 후의 기능적 상태, 만족도 등에 영향을 줄 수 있는 환자의 기본 정보, Knee Society Score, Short Form 36등과 같은 다양한 요인의 정보를 통합할 수 있는 연구를 통해 골관절염의 상태 및 수술 예후 예측을 위한 통합 모델 개발에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 융합형 의사과학자 양성 사업 및 감염병의료안전강화기술개발 사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호: HG22C0020)

5. 참고 문헌

[1] Lespasio, M.J., et al., Knee osteoarthritis: a primer. The Permanente Journal, 2017. 21.

[2] Yeoh, P.S.Q., et al., Emergence of Deep Learning in Knee Osteoarthritis Diagnosis. Comput Intell Neurosci, 2021. 2021: p. 4931437.

[3] Nasser, Y., et al., Discriminative Regularized Auto-Encoder for early detection of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. IEEE transactions on medical imaging, 2020. 39(9): p. 2976-2984.

[4] Christodoulou, E., et al. Exploring deep learning capabilities in knee osteoarthritis case study for classification. in 2019 10th International Conference on Information, Intelligence, Systems and Applications (IISA). 2019.

[5] Raj, A., et al. Automatic knee cartilage segmentation using fully volumetric convolutional neural networks for evaluation of osteoarthritis. in 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018). 2018.

[6] Raud, B., et al., Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. Scientific Reports, 2020. 10(1): p. 3601.

[7] Norman, B., et al., Applying Densely Connected Convolutional Neural Networks for Staging Osteoarthritis Severity from Plain Radiographs. Journal of Digital Imaging, 2019. 32(3): p. 471-477.

P-004

비 관심 객체에 대한 선택적 마스킹 기법을 통한 Yolov4 기반 객체 검출 성능 향상

김병수[1,2], 김대곤[3,4], 윤단[1,2], 최승재[1,2], 조민우[2,6], 김성완[2,4,5,6*]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[1], 서울대학교 AI 연구원[2], 분당서울대학교병원 응급의학과[3],

서울대학교 의과대학 의공학교실[4], 서울대학교 바이오공학연구소[5], 서울대학교병원 융합의학과[6]

Enhanced learning strategy of Yolov4 detector with selective masking for non-interested object

Byeong Soo Kim[1,2], Dae Kon Kim[3,4], Dan Yoon[1,2], Seungjae Choi[1,2], Minwoo Cho[2,6], Sungwan Kim[2,4,5,6*]

[1]Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Korea

[2]Artificial Intelligence Institute, Seoul National University, Korea

[3]Department of Emergency Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Korea

[4]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Korea

[5]Institute of Bio Engineering, Seoul National University, Korea

[6]Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea

*sungwan@snu.ac.kr

Abstract

Securing the airway in an emergency where life is critical is a necessary procedure that leads to survival. In endotracheal intubation (ETI), it is essential to secure the position of the vocal cords for accurate ETI using video laryngoscopy images. As in many fields, deep learning-based object detection can be applied to securing the position of the vocal cords in medical images acquired through a laryngoscope. However, in the actual situation, it isn't easy to continuously secure the position of the vocal cords, even when inserting the E-tube into the trachea. The most frustrating part of this process is the occlusion caused by the E-tube intubated into the vocal cord. A Feasibility study was conducted on whether this approach methodology could improve the performance of detecting the exact location of airway intubation through algorithms simulating logic that mimics the movement of the iris of a person focusing on a specific object. As a result, it was confirmed that the above approach obtained a better mean Average Precision(mAP) value than the case of learning without masking and that higher performance can be obtained, especially if high accuracy is required in detecting the area of the object.

1. 연구 배경

기도 삽관 (ETI)은 응급환자에 대하여 최우선으로 고려되어야 하는 조치 중에 하나로써, 제 때에 기도 확보를 하지 못하면 뇌사, 혹은 사망에 이를 수 있다 [1]. 위의 과정에서 응급환자의 기도 확보 시에 환자의 구강에는 혈액 혹은 다른 이물이 있는 경우가 빈번하기 때문에 기도 삽관 위치를 찾기 위해 시야를 확보하는 것이 중요하다. 이를 위해 다양한 종류의 후두경이 활용되어 왔으나, 그럼에도 불구하고, 기도의 입구에 해당하는 성대의 위치를 정확히 확보하는 것은 쉽지 않은 일인데, 응급환자의 경우 구강 내에 혈액 혹은 이물이 있는 경우가 대다수 이기 때문이다 [2]. 이와 같이 의료영상에서 관찰가능한 다양한 변수가 있는 상황 그리고 충분한 시야확보가 되지 않은 상태에서 동시에 의학적 전문지식에 기반한 진단 및 처치 경감을 하는 일은 높은 숙련도가 동반 되어야하는 일이다. 근래에는 위와 같이 실시간으로 고도의 의사결정을 해야 하는 의료영상 진단 분야에서 인공지능 기반의 알고리즘이 적용되는 사례가 증가하고 있다 [3-5]. 그러나 의료영상의 진단의 경우 일반적인 인공지능 기반의 영상 진단 보조 기술의 보다 안정적이고, 향상된 성능 확보를 위해서 해부학적 지식에 대한 이해를 통해 문제에 접근하고 해결책을 고려해야하는 경우가 다수이다. 후두경 영상을 활용하여 기도 삽관을 하는 과정에서도 기관 내 튜브가 성대를 가리기 때문에, 심층학습 신경망 기반의 객체 검출 알고리즘도 이미지 가림(Occlusion)에 의해 지속적으로 객체를 검출하는 데에 어려움이 발생한다. 본 연구에서는 검출기의 강건성 확보를 위해서, 성대를 가리는 기관 내 튜브(E-tube)를 마스킹한 이미지(Fig 1.B)를 학습하고, 이 방법론이 이미지 가림(Occlusion) 이 있는 상황의 객체 검출에 대하여 성능 향상을 가져오는지에 대해서 그 효용성에 대한 평가를 진행하였다. 이를 통해 이미지 가림을 일으키는 객체를 그대로 두지 않고, 마스킹하여 학습하는 전처리가 객체 탐지 분야의 주요한 문제점 중 하나인 이미지 가림이 있는 학습데이터의 효율적 활용 방안에 대해 그 가능성을 제안하고 있다.

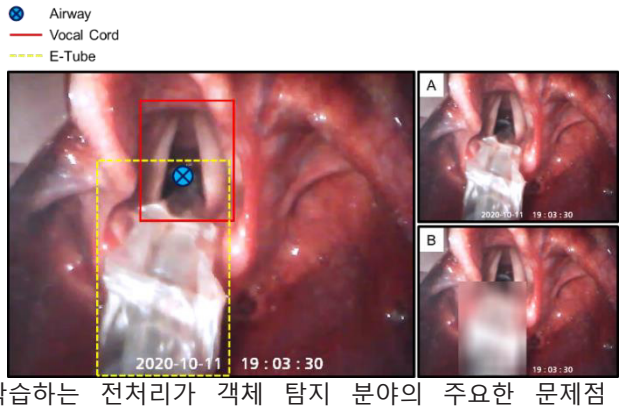


Figure 1. A) 성대 검출기 학습데이터, B) E-tube에 대해 블러 전처리를 한 학습데이터

2.연구 방법

학습데이터로는 탐지 대상 객체인 성대(Vocal cord)를 검출할 정상데이터(Fig 1.A)와 이미지 가림(Occlusion)을

발생시키는 기관 내 튜브를 블러 영상처리한 데이터 (Fig 1.B)로 두 종류의 데이터를 사용하였다. A에 해당하는 데이터는 4,000장이며, 데이터는 임상의료진에 의해 "Visual Difficulty"로 분류된 동영상에서 추출한 것으로, 4,000장 중에서 기관 내 튜브가 관찰되는 이미지는 1,327장이었다. 이는 실제 기관 삽관 과정에서 기관 내 튜브가 관찰되는 시간이 반영된 분포라고 할 수 있다. Fig 1.B의 학습데이터는 A set의 1,327 장에 대해서 영상 내 관찰되는 기관 내 튜브를 블러 처리한 학습데이터이다. 두 학습 모델 모두 검출 알고리즘으로 YOLOV4 [6]를 채택하였으며, 배치는 64로 총 50epoch 학습하였고, 학습율(Learning rate)은 0.001에서 시작하여 각각 iteration의 80%, 90% 지점에서 0.1을 곱하여 사용하였다. 이미지의 입력 사이즈는 416 x 416 이고 실험에 사용한 환경은 엔비디아 RTX 2080 Ti GPU 2장이다. Validation과 Test 세트에는 각각 500장씩 학습에 사용된 이미지의 수집기간과 다른 기간에 수집된 이미지들을 사용하였고, 원본 그대로의 이미지와 기관 내 튜브만을 별도로 블러처리한 이미지가 포함된 데이터 세트를 구축하여 둘 중 성대(Vocal Cord) 탐지 성능이 더 높은 학습데이터 군을 알아보는 실험을 진행하였다.

평가 지표로는 average precision(AP)@[.5:0.05:0.95]를 10으로 나눈 값인 $mAP_{COCO} = (mAP_{0.50} + mAP_{0.55} + \cdots + mAP_{0.95})/10$ 을 사용하였다 [7]. 이는 이미지 가림(Occlusion)을 고려하여 학습한 모델에서 평균적으로 정답영역과 검출영역의 겹치는 정도를 정량화 하는 IoU 값에서 더 유리한지에 대해 관찰하기 위함이다.

3. 연구 결과

Result of A model (Normal training data)					
IoU Thr	TP	FP	FN	ACC	mAP@
0.95	2	427	498	0.00	0.00
0.9	17	412	483	0.03	0.00
0.85	80	349	420	0.16	0.05
0.8	184	245	316	0.37	0.24
0.75	279	150	221	0.56	0.47
0.7	328	101	172	0.66	0.62
0.65	360	69	140	0.72	0.72
0.6	384	45	116	0.77	0.79
0.55	400	29	100	0.80	0.83
0.5	416	13	84	0.83	0.89

Result of B model (E-Tube Blurred training data)					
IoU Thr	TP	FP	FN	ACC	mAP@
0.95	0	453	500	0.00	0.00
0.9	18	435	482	0.04	0.00
0.85	99	354	401	0.20	0.07
0.8	210	243	290	0.42	0.27
0.75	289	164	211	0.58	0.50
0.7	333	120	167	0.67	0.62
0.65	364	89	136	0.73	0.71
0.6	394	59	106	0.79	0.78
0.55	415	38	85	0.83	0.84
0.5	427	26	73	0.85	0.87

Table 1. A세트 데이터와 B세트 데이터의 학습 결과 기도 검출 알고리즘의 성능 비교표

두 학습 데이터의 YOLOV4 학습 평가 결과, B 데이터 세트에서 비 관심 대상에 대하여 선택적으로 블러링 마스크를 더한 것 만으로 [.05,.5,.95] 사이의 IoU Threshold를 기준으로 검출의 정확도를 측정한 결과의 평균에서 B model이 mAP_{COCO} 값에서 0.47의 값을 보이면서, 일반데이터를 학습한 A model의 mAP_{COCO} 0.46보다 더 높은 성능을 보임을 확인할 수 있었다. 또한, 높은 IoU를 요구하는 경우에 특히 더 좋은 성능을 보임을 확인할 수 있다.

이에 따라 이미지 가림 (Occlusion)을 발생하는 객체에 대한 블러링 전처리가 어느정도 효용성을 보였다고 할 수 있으나, 본 연구에서는 기관 내 튜브의 영역 주변부에 대한 정보도 포함한 채로 이미지 데이터를 블러처리 하였기에, 성대 주변부의 영역에 대한 정보도 소실하였을 것으로 예상해볼 수 있다.

이 부분에 대해서는 추후에 박스 영역이 아닌 인스턴스(instance) 영역 단위 [8]로 비관심 대상 객체를 블러하거나 마스킹하는 방안을 채택하여 추가적인 성능향상을 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행하였음. (과제고유번호: 1711138228, RS-2020-KD000123)

5.참고 문헌

[1] Caplan, R.A., Posner, K.L., Ward, R.J., Cheney, F.W. Adverse respiratory events in anesthesia: a closed claims analysis. Anesthesiology 72, 828-833 (1990).

[2] Sakles, J.C., Mosier, J.M., Patanwala, A.E., et al. The C-MAC(R) video laryngoscopy is superior to the direct laryngoscopy for the rescue of failed first-attempt intubations in the emergency department. J Emerg Med 48, 280-286 (2015).

[3] Fukuda, H., Ishihara, R., Kato, Y., et al. Comparison of performances of artificial intelligence versus expert endoscopists for real-time assisted diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma (with video). Gastrointest Endosc 92, 848-855 (2020).

[4] Wu, J.T., Wong, K.C.L., Gur, Y., et al. Comparison of chest radiograph interpretations by artificial intelligence algorithm vs radiology residents. JAMA Netw Open 3, e2022779 (2020).

[5] Xu, Y., Ding, W., Wang, Y., et al. Comparison of diagnostic performance between convolutional neural networks and human endoscopists for diagnosis of colorectal polyp: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 16, e0246892 (2021).

[6] Alexey Bochkovskiy, C.-Y.W., Hong-Yuan, M.L. YOLOv4: optimal speed and accuracy of object detection. arXiv.arXiv:2004.10934.

[7] Lin, T. Y., Maire, M., Belongie, S., Hays, J., Perona, P., Ramanan, D., ... & Zitnick, C. L. (2014, September). Microsoft coco: Common objects in context. In European conference on computer vision (pp. 740-755). Springer, Cham.

[8] Birodkar, V., Lu, Z., Li, S., Rathod, V., & Huang, J. (2021). The surprising impact of mask-head architecture on novel class segmentation. In Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (pp. 7015-7025).

P-005

복강경 수술에서의 딥러닝 기반 수술 중 거즈 트래킹 연구

윤단[1,2], 김병수[1,2], 정서이[1], 조민우[2,3], 유미라[4], 이은주[4], 서윤석[4,5], 김성완[2,3,6,7*]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[1], 서울대학교 AI 연구원[2], 서울대학교병원 융합의학과[3],
분당서울대학교병원 외과[4], 서울대학교 의과대학 외과학교실[5], 서울대학교 의과대학 의공학교실[6],
서울대학교 바이오공학연구소[7]

Intraoperative gauze tracking in laparoscopic surgery using deep learning-based method

Dan Yoon[1,2], Byeong Soo Kim[1,2], Seoi Jeong[1], Minwoo Cho[2,3], Mira Yoo[4], Eunju Lee[4], Yun-Suhk Suh[4,5], and Sungwan Kim[2,3,6,7*]

[1]Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Korea
[2]Artificial Intelligence Institute, Seoul National University, Korea
[3]Transdisciplinary Department of Medicine and Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea
[4]Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Korea
[5]Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Korea
[6]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Korea
[7]Institute of Bio Engineering, Seoul National University, Korea
*sungwan@snu.ac.kr

Abstract

Surgical gauzes are used to absorb blood and other body fluids for bleeding control in surgeries. When soaked in blood and other fluids, surgical gauzes could be unnoticeable states that lead to a risk of accidental retention of gauzes inside the patient's body. Retained gauzes can cause various severe complications including septicemia and infections. In minimally invasive surgery (MIS), the risk of inadvertent retention of gauzes could especially increase as the space and visual perception through endoscopes is limited for surgeons. To reduce the risk of unintentional gauze retention in MIS, we present the automatic gauze tracking system using laparoscopic surgery videos. Training dataset includes gauze images in various conditions that reflect the actual surgical environment, such as the non-fixed shape and color being changed along with soaking blood. A deep learning-based method is used to track surgical gauzes by detecting the pattern of gauzes with tracking algorithm. The proposed system shows high performance on tracking gauzes in surgery videos with various conditions.

1. 연구 배경

수술용 거즈는 수술 중 발생하는 혈액을 포함하는 체액을 패딩하고 흡수하거나, 손상 없이 장기를 들어올리거나 밀 때 사용된다. 이 때 혈액을 흡수한 거즈는 조직 및 체액과 비슷한 색상을 띠게 되어 수술 후 제거되지 않고 누락되는 경우가 종종 발생한다. 제거되지 않은 거즈는 패혈증, 감염, 장폐색 등의 합병증을 유발할 수 있으며, 심한 경우 사망까지 이르는 심각한 문제를 야기한다[1]. 이러한 의도하지 않은 거즈 누락의 위험은 모든 수술 유형에서 발생할 수 있다.

최소 침습 수술 (Minimally Invasive Surgery)은 수술 절개 부위를 최소화하여 치료하는 수술을 의미하며, 환자의 신체 외상을 크게 줄일 수 있기 때문에 상처 통증 및 감염 위험이 적어 지난 수십 년 동안 널리 이용되어 왔다[2]. 이러한 최소 침습 수술에는 대표적으로 복강경 수술이 있으며, 복부에 0.5~1.5cm 크기의 작은 구멍을 여러 개 내어 비디오 카메라와 수술 기구들을 통해 수술을 진행하게 된다. 하지만 최소 침습적 접근은 집도의의 시야와 촉각을 제한시키기 때문에 수술 영역에 대한 간접적이고 제한된 인식을 유발할 수 있다[3]. 이러한 이유로 최소 침습 수술에서의 거즈 잔류에 대한 위험이 더 중요하게 여겨질 수 있다.

수술용 거즈 누락을 방지하기 위해 수술 중 거즈 트래킹 시스템이 유용할 수 있으며, 특히 최소 침습 수술에서 시야 밖에 위치하는 거즈 인지에 도움을 줄 수 있다. 기존에 거즈 잔류를 방지하기 위해 바코드 또는 Radio-Frequency Identification (RFID) 태그를 비롯한 다양한 기술이 개발되었지만 실제 수술 상황에서의 사용 및 적용이 어렵다는 단점이 있다[4]. 본 논문에서는 수술 중 사용이 가능한 거즈 트래킹 시스템을 제안한다. Convolutional Neural Network (CNN)은 수술 거즈의 패턴을 분석하기 위해 구현되며, 검출된 거즈 프레임의 좌표 분석을 통해 트래킹을 진행하도록 한다. 제시된 시스템을 통해 집도의는 별도의 주의나 수동적인 조치 없이 자동적으로 수술용 거즈를 감지할 수 있다.

2. 연구 방법

거즈 트래킹 시스템을 개발하기 위해 복강경 수술 영상을 사용하였으며, 실제 수술 환경에서 나타나는 것과 유사한 시나리오를 재현하기 위해 동물 장기를 활용하여 복강경 시뮬레이터로 생성한 Mendeley 오픈 데이터셋을 이용하였다[5]. 데이터셋에는 720 × 576 해상도의 비디오 프레임 영상이 포함되어 있으며, 110장의 이미지를 6:4의 비율로 나누어 각각 Train, Validation 데이터셋으로 사용하였다. 또한, 동영상 내 거즈 트래킹을 위해 분당서울대병원에서 수집한 복강경 수술 동영상을 기반으로 테스트를 진행하였다. 해당 동영상들은 da Vinci Surgical System (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA)을 통해 1920 × 1080 해상도와 60 Frames per Second (FPS)로 수집되었다.

거즈 트래킹 시스템을 개발하기 위해 객체 검출 모델과 추적 알고리즘을 적용하였다. 실시간 거즈 트래킹을 위해 높은 정확도와 FPS를 보이는 YOLOv5[6]로 프레임 내 거즈 검출을 진행하였으며, 해당 결과를 바탕으로 Simple Online

and Realtime Tracking (SORT) 알고리즘[7]을 적용하였다. 그림 1. 와 같이 SORT 알고리즘은 칼만 필터를 통해 이전의 상태 정보에서 현재의 상태를 예측하며, 이러한 예측값은 앞의 YOLOv5를 통해 검출된 박스 정보와 함께 최적 박스 매칭을 위한 헝가리안 알고리즘에 입력되어 Intersection over Union (IoU) 거리 계산에 이용되게 된다. 이렇게 매칭된 박스에는 ID가 부여되어 다중 객체를 트래킹하도록 한다.

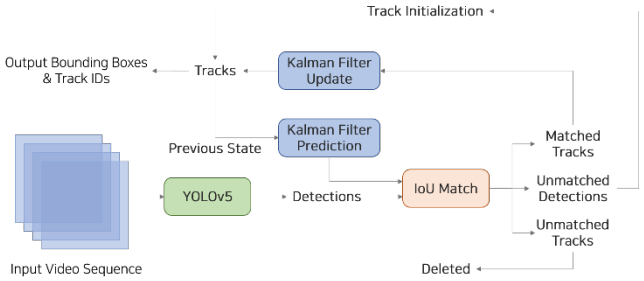


그림 1. 거즈 트래킹 시스템의 전체적인 구조도

3. 연구 결과

훈련된 거즈 검출 모델은 다양한 상태를 포함하는 복강경 수술 동영상 프레임을 통해 평가되었다. 모든 테스트 프레임에 대해 모델은 100% Recall, 91% Precision, 0.95 F1-score 성능을 보였으며 (IoU Threshold=0.5), 그림 2. 와 같이 거즈의 혈액 흡수 상태와 상관없이 모든 상태에서 거즈가 잘 검출되는 것을 확인할 수 있다.

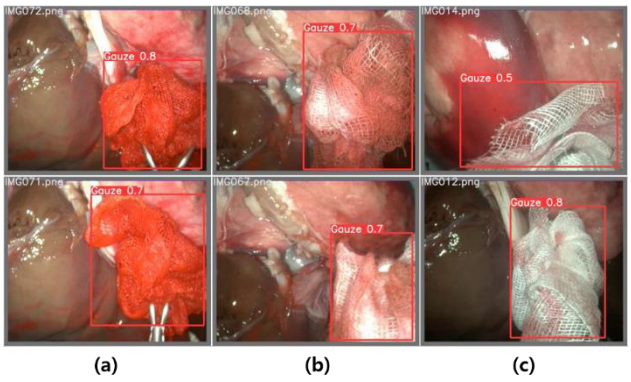


그림 2. 거즈 검출 결과. (a) Soak 상태, (b) Stain 상태, (c) Clean 상태의 거즈.

수술 동영상에서의 거즈 트래킹을 확인하기 위해, 별도로 수집한 복강경 수술 동영상을 YOLOv5로 검출 후 SORT 알고리즘을 적용하였다. 처리 속도는 30 FPS였으며, 수술 중 거즈끼리 Occlusion이 발생하는 경우가 많지 않아 Non-Maximum Suppression (NMS) Threshold는 0.2로 설정하였다. 결과는 그림 3. 과 같이 위치 및 상태 변화에도 동일한 거즈로 잘 트래킹되며, 다른 거즈 등장 시에도 다른 객체로 잘 트래킹하는 것을 확인할 수 있었다. 다만, 화면이 크게 흔들리거나 수술 도구로 인해 Occlusion이 발생할 경우 거즈의 ID가 바뀌는 모습을 보였다. 이를 해결하기 위해서는 객체 외형 변화나 Occlusion에 대해 상대적으로 좋은 성능을 보이는 배치 트래킹 방식을 채택할 수 있으며, SORT의 정확도를 개선한 DeepSORT[8]를 적용할 수 있다. 하지만 이러한 방법들은 컴퓨팅 연산의 증가로 FPS를 떨어뜨릴 수 있기 때문에 프레임 별 상황을 판단하여 여러가지 추적 방식들을 적절히 혼합할 수 있다면 정확도와 속도 모두 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.



그림 3. 복강경 수술 동영상에서의 시간의 흐름에 따른 거즈 트래킹 결과

4. Acknowledgements

이 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행하였음. (과제고유번호: 1711138228, RS-2020-KD000123)

5.참고 문헌

[1] J. Umunna, “Gossypiboma and its implications,” *Journal of the West African College of Surgeons*, Vol. 2, No. 4, p. 95-105, 2012

[2] M. Tonutti, *et al*., “The role of technology in minimally invasive surgery: state of the art, recent developments and future directions,” *Postgraduate Medical Journal*, Vol. 93, p. 159-167, 2016

[3] L.T. De Paolis and V. De Luca, “Augmented visualization with depth perception cues to improve the surgeon’s performance in minimally invasive surgery,” *Medical & Biological Engineering & Computing*, Vol. 57, p. 995-1013, 2018

[4] C. C. Greenburg, *et al*., “Bar-coding surgical sponged to improve safety,” *Annals of Surgery*, Vol. 247, No. 4, p. 612-616, 2008

[5] L. E. de la Fuente, *et al*. “Automatic gauze tracking in laparoscopic surgery using image texture analysis,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 190, p. 105378, 2020

[6] G. Jocher, *et al.* ultralytics/yolov5: v6.2 – YOLOv5 Classification Models, Apple M1, Reproducibility, ClearML and Deci.ai integrations, 2022

[7] A. Bewley, *et al.* “Simple Online and Realtime Tracking,” *IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, p. 3464-3468, 2016

[8] N. Wojke, *et al.* “Simple Online and realtime tracking with a deep association metric,” *IEEE International Conference on Image Processing (ICIP),* p. 3645-3649, 2017

Voice-based Pneumonia detection using Teachable Machine in Covid-19 patients

김수희[1, 2], 최보영[2], 주현진[2, 5], 윤현식[2], 조민우[2], 성수미[3], 배예슬[3], 김성완[2, 4], 지의규[3], 공현중[2, 4, 5*]

서울대학교 협동과정 바이오엔지니어링학과[1], 서울대학교병원 융합의학과[2], 서울대학교병원 정보화실[3], 서울대학교 의과대학 의학과 의공학교실[4], 서울대학교 의과대학 의료빅데이터연구센터[5]

Voice-based Pneumonia detection using Teachable Machine in Covid-19 patients

Soohee Kim[1,2], Boyoung Choi[2], Hyunjin Joo[2, 5], Hyunsik Yoon[2], Minwoo Cho[2], Sumi Sung[3], Ye Seul Bae[3], Sungwan Kim[2, 4], Eui Kyu Chie[3], Hyoun-Joong Kong[2, 4, 5*]

Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea[1]

Transdisciplinary Department of Medicine and Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea[2]

Office of Hospital Information, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea[3]

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea[4]

Medical Bigdata Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea[5]

*gongcop7@snu.ac.kr

Abstract

COVID-19 is a disease that appears because of infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It is important to check whether pneumonia progresses or worsens in a confirmed patient. Therefore, in this study, using a Teachable Machine, a machine learning-based voice diagnosis system was closely investigated to quickly and sensitively identify whether pneumonia progressed for COVID-19 patients who are in living residential treatment centers. As a result of the experiment, it was confirmed that it was possible to identify pneumonia patients by obtaining an accuracy of about 87%.

1. 연구 배경

COVID-19는 중증 급성호흡기증후군 코로나바이러스-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)에 감염되면서 나타나는 질환으로, SARS-CoV-2 감염자는 2주 이내의 잠복기를 거친 후 주로 기침, 발열, 근육통, 두통, 호흡곤란 등의 증상을 호소한다. COVID-19의 가장 주된 합병증 및 사망 원인이 폐렴이기 때문에, COVID-19 확진자에게서 폐렴 진행 및 악화 여부를 살펴보는 것이 중요하다[1]. 특히, 영상 검사나 혈액 검사를 수시로 받기가 어려운 생활치료센터 입소자나 병상을 배정받지 못해 자가격리 중인 확진자들에서 폐렴 진행 여부를 민감하게 파악하는 것이 필요하다[2].

한편, 인공지능 기술은 COVID-19 증상을 적절하게 진단하기 위한 기술로 간주될 수 있는 실용적이며 저렴한 방식이다. 따라서 호흡기와 관련된 질환인 COVID-19를 조기에 감지하기 위해 호흡, 기침, 사람의 말과 같은 음향 관련 신호를 인공지능 기술에 활용하려는 움직임이 나타나고 있다[3].

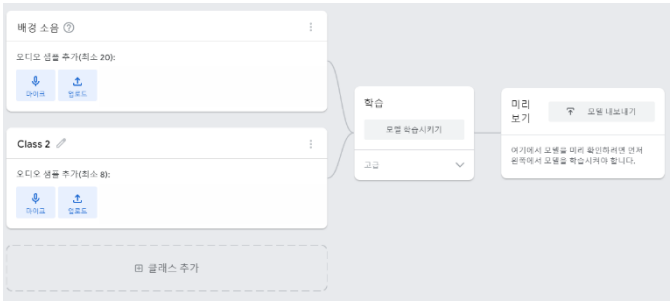


그림 1. 구글의 Teachable Machine Graphical User Interface

따라서, 본 연구에서는 COVID-19 환자를 대상으로 폐렴 여부를 빠르고 민감하게 파악하기 위해 머신러닝 기반의 음성 진단 시스템을 적용해보고자 하였다. 실험 시 각 환자의 X-ray 영상에서의 폐렴 여부를 ground truth로 이용하였으나, 추후 X-ray 영상이 없는 비대면 환자 또한 간단하게 질병 진단 및 스크리닝을 할 수 있도록 음성 녹음파일을 데이터셋으로 활용하여 모델을 개발하고 성능을 검토하였다. 특히, 코딩 없이도 간편하고 빠르게 사용할 수 있는 구글의 Teachable Machine을 이용하여 빠르게 변화하는 팬데믹 상황에서 비대면 진단의 가능성을 알아보고자 한다.

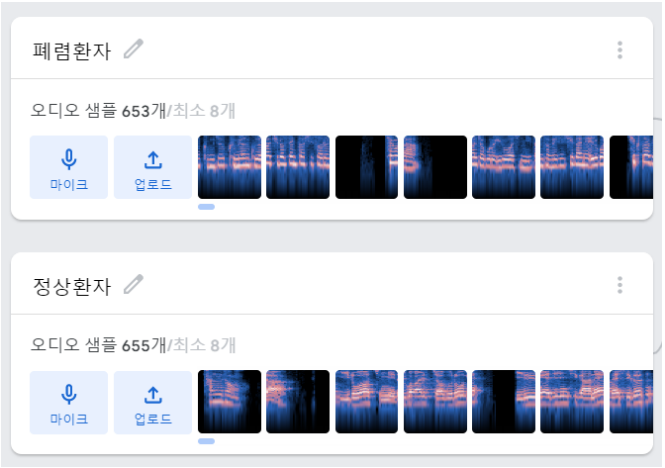


그림 2. (위) 폐렴 환자 및 (아래) 정상 환자의 음성 스펙트럼 예시

2.연구 방법

연구에 사용된 Teachable Machine은 구글에서 개발한 웹 기반의 머신러닝 모델 도구이다. 특별한 머신러닝 전문가가 아니더라도 손쉽게 주어진 데이터를 이용하여 분류 모델을 생성할 수 있는 특징이 있으며 만들어진 모델은 외부에서 사용이 가능하도록 모델 뿐 아니라 자바스크립트 등의 소스코드를 함께 제공한다[4].

폐렴 환자 진단 구분을 위한 데이터는 서울대학교병원이 운영하는 성남생활치료센터 내 무증상 및 경미한 증상의 환자를 대상으로 수집하였다. 임상 시험 프로토콜은 RTC의 임상 전문가와 간호사의 조언에 따라 개발되었으며 임상 시험 전 4명의 연구 조교가 4개의 시뮬레이션을 수행하였다. 본 연구는 서울대학교병원 심사위원회(IRB 번호: H-2107-049-1233)의 승인을 받았다.

각 환자의 격리기간 동안 ZOOM (Zoom Video Communications, CA, USA)이라는 온라인 화상 통화 서비스를 통해 녹화한 영상에서 추출된 목소리 샘플을 활용하였으며 해당 샘플은 안내에 따라 '탄성', '폭죽', '혜성' 등의 8개 낱말과 '나는 기분이 가라앉거나, 우울하거나, 희망이 없다고 느낀다' 등의 4개 문장을 읽게끔 한 내용으로 구성되어 있다.

수집된 120명의 환자 중 폐렴 환자는 생활치료센터 입소 시점에 촬영한 X-ray 영상에서 폐렴으로 진단한 환자로 구분되며, 16명의 폐렴 환자와의 데이터 비율을 맞추기 위하여 폐렴이 아닌 환자 16명을 무작위 추출하여 총 32명의 환자 데이터를 사용하였다.[5]

모델은 Teachable Machine 중 오디오 프로젝트를 통해 생성되었으며 폐렴과 폐렴이 아닌 환자를 구분하는 2개의 클래스로 분류하였다. 데이터셋으로부터 추출된 오디오 샘플은 폐렴환자의 경우 653개, 정상환자의 경우 655개로 추출되었으며 배경소음은 무음상태 오디오 샘플 650장을 활용하였다. 모델의 하이퍼파라미터는 epoch 50으로 설정하여 학습을 진행하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서는 먼저 COVID-19 환자의 목소리 녹음 데이터에 대하여 폐렴 진행 여부를 진단하는 머신러닝 모델 학습 성능 결과를 확인한 뒤, 실용성, 확장 가능성 면에서 해당 연구 방법이 유효함을 입증하고자 하였다.

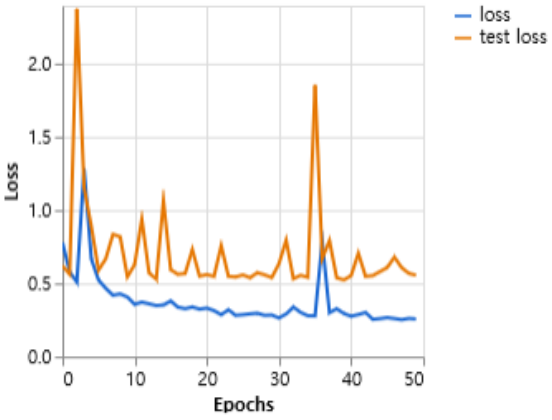


그림 4. 학습 모델의 epoch별 손실

그림 3에 따르면 인공지능 모델의 epoch별 loss는 0.5에서 1 사이이며 테스트 시에 학습 loss보다 다소 높다. 한편, 그림 4에 따르면 해당 모델의 정확도가 약 0.87로 나타나는 것을 확인할 수 있는데, epoch 수가 증가함에 따라 정확도가 다소 향상됨을 알 수 있으나 어느 일정한 시점에서 일관되게 유지되는 것을 확인할 수 있다.

실험 결과 제안한 연구 방법이 실제 환자 데이터에 대해서도 유효함을 확인할 수 있었으며, 추후 COVID-19 폐렴 진단 뿐 아니라 다양한 상황에서도 활용될 수 있음을 입증하였다. 이를 통해 원격 홈 케어 서비스 또는 임상 분야에서 조기 진단을 위한 실험 설계 단계에서 활용할 수 있을 것이다.

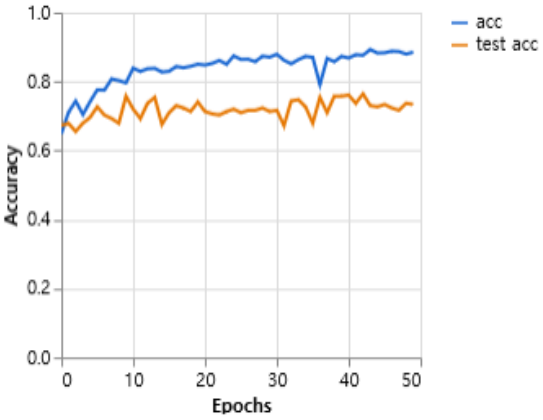


그림 3. 학습 모델의 epoch별 정확도

4. Acknowledgements

이 연구는 정보통신기획평가원 과제의 지원을 받아 수행하였음. (No. 0720-2250-02, 효과적인 감염병 대응을 위한 홈・생활치료센터의 비대면 환자 감염활동추론(IAI) 및 보호관리SW 기술 개발)

5.참고 문헌

[1] Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., Felix, S. E. B., ... & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus disease 2019 case surveillance United States, January 22 May 30, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report, 69(24), 759.

[2] Cohen, P. A., Hall, L. E., John, J. N., & Rapoport, A. B. (2020, June). The early natural history of SARS-CoV-2 infection: clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 clinic. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 95, No. 6, pp. 1124-1126). Elsevier.

[3] Ngo, D., Pham, L., Hoang, T., Kolozali, S., & Jarchi, D. (2022). Audio-Based Deep Learning Frameworks for Detecting COVID-19. arXiv preprint arXiv:2202.05626.

[4] Carney, M., Webster, B., Alvarado, I., Phillips, K., Howell, N., Griffith, J., ... & Chen, A. (2020, April). Teachable machine: Approachable Web-based tool for exploring machine learning classification. In Extended abstracts of the 2020 CHI conference on human factors in computing systems (pp. 1-8).

[5] Bae, Y., Sung, S., Lee, J., Lee, H., & Chie, E. (2022). Building and implementing a contactless clinical trial protocol for patients with COVID-19: A Korean perspective. Frontiers in medicine, 9.

P-007

딥러닝 모델을 이용한 재활운동 영상의 3D 모션 포즈 추정 연구

전소현[1], 김한주[1], 주현진[1], 유인화[2], 홍지영[2], 공현중[1, 2, 3*]

서울대학교병원 융합의학과[1], 서울대학교 의학연구원 의료빅데이터연구센터[2], 서울대학교 의과대학 의학과[3]

3D Human Motion Pose Estimation of Physical Rehabilitation Video using Deep Learning Model

Sohyeon Jeon[1], Hanjoo Kim[1], HyunJin Joo[1], Inhwa Yoo[2], Jeeyoung Hong[2], Hyoun-Joong Kong[1, 2, 3*]

Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea[1]

Medical Big Data Research Center, Seoul National University College of Medicine, Korea[2]

Department of Medicine, Seoul National University College of Medicine, Korea[3]

*gongcop7@snu.ac.kr

Abstract

Human Motion Pose Estimation(MPE) refers to localization and estimation of the location of the human joints in the video. We conducted an experiment to find out whether the position of the camera acts as a critical factor when using a deep learning model for 3D MPE. As a result of analyzing the angle difference using the front and diagonal images of the biceps curl as input data, the error (RMSE) of the two elbow angles in the frame taken from different directions was 14.67° on the right and 9.79° on the left. Through this, it was verified that the direction of filming a video acts as an essential factor in estimating a person's pose using a deep-learning model. In addition, it was confirmed that there was a slight angular difference between both arms in the two-direction images for the same motion, and the person in the video confirmed that the left elbow was less bent due to sports damage. Therefore, our work has revealed some interesting facts about unresolved research questions of 3D Motion Pose Estimation.

1. 연구 배경

3D 모션/포즈 추정이란 비디오에서 사람의 관절이 구성된 위치를 3차원 좌표(x, y, z)로 추정하는 것을 뜻한다. 이러한 3차원 데이터는 일반적으로 모션 캡쳐(MoCap) 스튜디오와 같은 특수 장비를 통해 획득할 수 있는데, 장비 구입 및 데이터 수집의 어려움 등에서 한계가 있으므로 2D RGB 카메라로 촬영한 동영상에서 3차원 데이터를 추출하는 딥러닝 모델의 필요성이 대두된다.

3D 모션 포즈 추정 기술은 특히 임상 현장에서 여러가지 이점을 제공할 수 있는데, 팬데믹 이후 웹캠이나 일반 2D RGB 카메라를 이용한 비대면 원격 진료가 점차 대중화되고 있어 해당 기술의 발전과 활용에 대한 관심이 보다 증폭되고 있다. 몸의 움직임과 관련된 뇌졸중, 척추 손상, 파킨슨병과 같은 질병의 재활치료 분야의 경우 임상의가 직접 옆에서 보조하고 접촉하는 기존의 대면 재활치료와 달리 환자 맞춤형 비대면 원격 재활치료를 통해 환자의 입력 영상만으로도 자세를 비교적 쉽고 간편하게 추정 평가할 수 있다.

그러나 3차원 데이터를 추출하는 기계학습 모델 사용 시, 촬영 방향이나 각도에 대한 명확한 기준이 없이 카메라를 놓고 촬영한 동영상을 입력 데이터로 사용하고 있다는 점에서 착안하여, 이와 같은 점이 실제로 중요한 요소인지 알아보고자 실험을 진행하였다. 또한 아직까지 재활치료에 사용되는 운동 행위 및 평가 요소에 대한 명확한 정량적 지표가 없어, 이를 실제 의료 현장 및 비대면 원격 재활치료에서 활용하는 데에 어려움이 있어 딥러닝 모델을 학습하고 결과로 나온 3차원 모션/동작 데이터를 정량적 지표로 사용한다면, 향후 임상의의 교육적인 부분에서도 객관적 평가 요소로 활용할 수 있을 것이다.

2.연구 방법

본 연구는 3 차원 모션 포즈 추정을 위한 관절 데이터 추출 및 시각화, 각도 및 좌표 값 정확도 및 오차를 분석하는 단계로 나누어진다. 대중적으로 사용되는 딥러닝 모델을 활용하고자 Google 의 BlazePose GHUM 모델을 활용하였으며, 해당 모델에서 제공하는 Keypoints(관절 데이터)는 얼굴 근육을 포함 총 33 개로 구성된다. 해당 모델은 영상의 가림(Occlusion), 잘림(Truncation), 속도(30-45fps)의 측면에서 우리가 가진 데이터를 사용하기에 충분한 기능적 요소를 갖추었다.

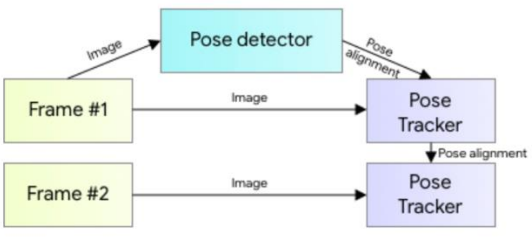


그림 1. 사람 모션/포즈 추정 모델 파이프라인

입력 데이터는 두 발에 고정시킨 밴드를 이용해 상완 이두근을 집중해서 운동하는 바이셉스 컬(Biceps curl) 정면/대각선 동영상(서울대학교병원)을 이용하였다. 입력 데이터 기반 추론 가능한 코드를 작성 후 프레임 별 3차원 좌표 값을 .csv 포맷으로 출력하는 작업을 진행하였으며, 결과 데이터의 시각화를 고려하여 관절 정보가 오버랩 된 동영상을 .mp4로 추출하여 정면과 대각선 영상의 각도를 추정 및 오차를 분석 하였다. 추가적으로 좌/우 어깨, 팔꿈치, 손목 기준으로 중심점인 팔꿈치의 움직임 각도를 추정 및 오차도 분석 하였다.

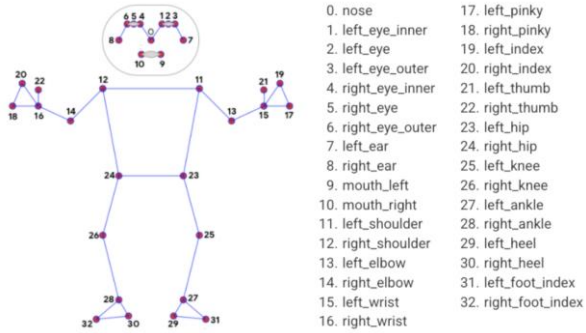


그림 2. Google 딥러닝 모델의 관절 랜드마크

3. 연구 결과

정면과 대각선 영상의 3차원 관절 정보 추론 결과는 다음과 같다.

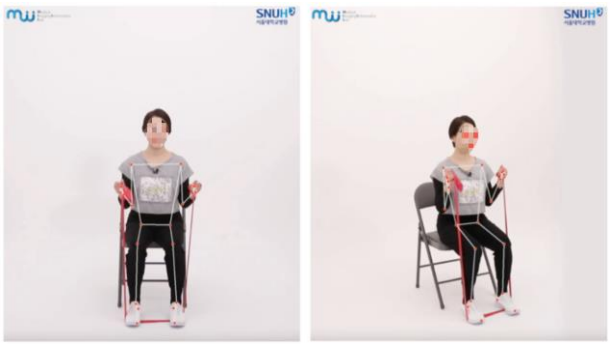


그림 3. 정면과 대각선 영상의 관절 정보 추론 결과

바이셉스 컬의 운동 부위인 양 어깨, 팔꿈치, 손목에 대해 팔꿈치의 각도를 추정 및 오차(RMSE) 분석 하였으며, 정면과 대각선 영상의 경우 오른쪽 10.54°, 왼쪽 9.83° 의 차이를 보였다. 동일한 동작을 다른 방향에서 촬영한 영상에서의 두 팔꿈치 각도의 오차를 오른쪽 14.67°, 왼쪽 9.79°로 확인할 수 있었다. 그림 4.와 같이, 정면과 대각선 방향에서의 동일한 관절의 각도 추출 시 오차가 발생하는 점을 통해 동영상을 촬영하는 방향이 기계학습 모델을 이용한 사람의 포즈 추정에서 중요한 요소로 작용함을 검증할 수 있었다.

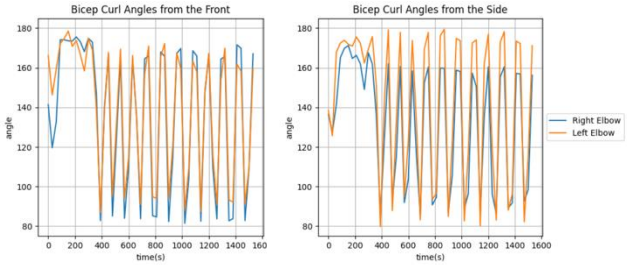


그림 4. 정면과 대각선 영상의 좌/우 팔꿈치 각도 차이

또한 영상 속 인물의 운동 부위 각도 추정 과정에서 양 팔로 동일한 동작을 수행하는 데도 미세한 각도 차이가 있음을 확인할 수 있었는데, 실제 확인 결과 스포츠 손상으로 인해 좌측 팔꿈치가 덜 굽혀짐을 확인하였다. 본 실험을 통해 우리는 보다 세부적인 모션 포즈 평가 지표를 이용한 후속 연구에서 수행 동작의 정확도를 판단하는 정량적 지표 개발의 가능성을 확인할 수 있었다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2020년도 산업통상자원부 및 산업기술평가관리원(KEIT) 연구비 지원에 관한 연구(20011878, 인공지능기반 영상분석 기술을 탑재한 영상진단 의료기기 개발)와 2021년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원을 받아 수행된 연구의(No. 2021-0-0052, 디바이스 성능에 따라 변화하는 클라우드 기반 XR 콘텐츠 변환 및 서비스 기술 개발) 지원을 받았습니다.

5.참고 문헌

[1] Grishchenko, I., Bazarevsky, V., Zanfir, A., Bazavan, E. G., Zanfir, M., Yee, R., Raveendran, K., Zhdanovich, M., Grundmann, M., & Sminchisescu, C. (2022). BlazePose GHUM Holistic: Real-time 3D Human Landmarks and Pose Estimation. *arXiv*. https://doi.org/10.48550/arXiv.2206.11678

[2] Bazarevsky, V., Grishchenko, I., Raveendran, K., Zhu, T., Zhang, F., & Grundmann, M. (2020). BlazePose: On-device Real-time Body Pose tracking. *arXiv*. https://doi.org/10.48550/arXiv.2006.10204

[3] Moon, G., & Lee, K. M. (2020). I2L-MeshNet: Image-to-Lixel Prediction Network for Accurate 3D Human Pose and Mesh Estimation from a Single RGB Image. *arXiv*. https://doi.org/10.48550/arXiv.2008.03713

P-008

딥 오토인코더 기반 피부 병변 영상 내 혈관 구조 검출

황유나[1], 이상구[1], 임경윤[1], 이동찬[1], 김성민[1*]
동국대학교 의료기기산업학과[1]

A detection of vascular structures in skin lesions images based on deep autoencoders

Yoona Hwang[1], Sanggoo Lee[1], Kyoengyoon Lim[1], Dongchan Lee[1], Sungmin Kim[1*]
Department of Medical Device and Healthcare, Dongguk University, Korea
*sungmin2009@gmail.com

Abstract

Basal cell carcinomas and melanomas are known as the most harmful lesions of skin cancers. Vascular structure is a meaningful biomarker for a diagnosis of basal cell carcinomas and melanomas. However, the challenges of detection task are to a small number of labeled data for vessel area in skin lesions and severe class imbalance between vessels area and background area. This study proposed a self-supervised learning framework based on deep autoencoders with combined loss functions to detect vascular structures in skin lesions images. The proposed method quantitatively evaluated the detection accuracy of vessels in dermoscopic images. The experimental results show that the proposed method could better detect vascular structures structure when combination loss functions are used. In conclusion, these result indicates that it is possible for the proposed method to be applied for class imbalance tasks in vessel detection in skin lesions images.

1. 연구 배경

더모스코피(Dermoscopy) 영상에서 피부암의 주요 국소적 특징 중 하나는 혈관 구조(Vascular Structure)이다 [1]. 피부 병변에서 혈관의 존재, 형태학적 특성은 악성종양에 대한 바이오마커의 역할을 할 수 있다[2,3]. 혈관 특성은 우선 혈관 구조의 유무, 그리고 혈관 구조의 형태학적 특징이 어떤 패턴을 나타내는지에 따라 병변을 진단하는 중요한 역할을 한다. 최근, 미국, 유럽을 중심으로 공용 데이터(Public data)가 제공됨에 따라 많은 연구자들이 지도학습(Supervised Learning) 기반 피부 병변 영상 내 병변 영역 분할[4] 및 분류[5,6]에 대한 End-to-End 구조의 딥러닝 모델을 제안하였으나 혈관 분할 문제를 구체적으로 다루는 연구는 극히 드물었다. 이러한 이유는 피부 혈관 구조는 심혈관, 망막 혈관 검출 연구와 비교하여 상대적으로 작고 복잡하며 제한된 라벨 데이터 수 때문에 많은 파라미터를 학습시켜야 하는 딥러닝을 활용한 혈관 구조 검출이 어렵기 때문에 활발한 연구가 시도되지 못하였다[7]. 또한 피부 혈관은 영상에서 약 2-10%만 구성하므로 검출이 어렵다 [8]. 그러나 피부 병변의 혈관 구조 및 대부분의 임상에서 피부암 진단 시 유의미한 관련이 있다[9]. 따라서 본 논문에서는 딥 오토인코더를 이용해 자기지도학습 기반 모델을 제안하여 피부 병변 영상 내 주요 혈관 구조를 검출하였다.

2. 관련 연구

오토인코더는 인코더(Encoder)와 디코더(Decoder)로 구성된 뉴럴네트워크 구조로 입력과 출력 층의 뉴런 수가 동일하다. 오토 인코더의 출력은 입력 영상을 재구성한 결과를 나타내고, 출력 층에서 입력 값과 일치하도록 출력하기 위해 학습된다[10]. 오토인코더는 입력 자체를 감독되지 않는 방식으로 학습하여 출력 층에서 동일한 입력을 재구성하도록 훈련되는 모델로 데이터의 정보를 저차원의 표현으로 압축하는 인코더 단계와 인코더에서 추출한 특징에 대해 재구성하도록 훈련된 디코더가 대칭 구조를 이룬다. 이러한 pretext task를 통해 오토인코더는 입력 데이터의 가장 중요한 시각적 특징(Feature)을 스스로 학습할 수 있다. 이러한 특징 때문에 물체 검출, 잡음 제거 또는 전처리 단계에서 적용된다. 또한, 무감독 조건에서 사전 훈련이 완료되면, 인코더 부분은 강력한 자동 특징 추출기가 되어 완전연결계층 등 적절한 출력 층을 연결하여 최종적으로 원하는 결과 값을 얻기 위해 감독 방법으로 미세 조정(Fine-tuning)할 수 있다.

3. 연구 방법

실험에 사용된 데이터셋은 HAM10000 데이터셋과 Interactive Atlas of Dermoscopy(IAD) [11] 데이터셋을 사용하였다. HAM10000[12] 데이터셋은 제안된 모델의 pretext task 단계에 이용되었고, IAD 데이터셋은 downstream task에 사용하였으며, 영상 중 혈관 구조가 존재하지 않는 일부 더모스코피 및 마스크 영상을 제외한 총 1,688개의 더모스코피 및 마스크 영상을 사용하였다 (표 1). 제안된 기법의 프레임워크는 그림 1과 같다.

표 1. 실험 데이터셋

구분	질병	이미지 개수
HAM10000	기저세포암	514
	악성흑색종	1,113
IAD	기저세포암	26
	악성흑색종	35

본 연구에서 피부 병변의 혈관 검출을 위해 pretext task에서 합성곱 오토인코더 (Convolutional Autoencoder, CAE) 적층 희소 오토 인코더(Stacked Sparse Autoencoder, SSAE) 알고리즘을 이용하여 혈관 영상을 재구성하기 위한 특징을 학습하였다. 이후 downstream task에서 두 오토인코더에서 인코더를 분리하여 마지막 층에 완전 연결계층을 연결하여 최종적으로 이 영상이 혈관인지 아닌지 분류할 수 있도록 훈련시켰다 (그림 2). Downstream task에서 합성곱 오토인코더의 마지막 인코더 층에는 연산량을 줄이기 위해 global pooling layer를 결합하였다. 훈련은 Adam

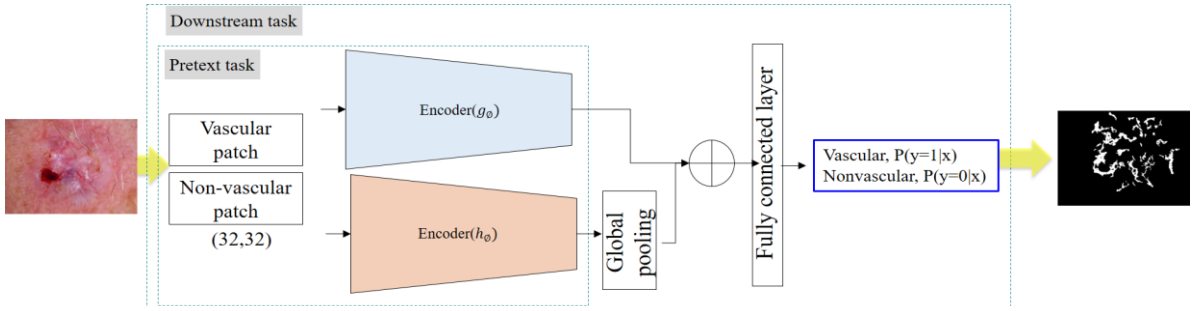


그림 1. 합성곱 오토인코더와 적층 희소 오토인코더를 이용한 제안된 모델의 혈관 검출 흐름도

알고리즘을 이용하였고 학습률은 0.0002로 설정하였다. 훈련 과정에서 과적합을 방지하기 위해 드롭아웃(Dropout)을 적용하였으며, epoch은 100으로 설정하였다. 제안된 모델의 손실 함수는 weighted sum of Dice loss와 binary cross entropy를 결합하였다. 클래스 별 가중치를 부여하기 위해 데이터 불균형이 심한 vascular 클래스에 0.783, non-vascular 클래스에 0.217을 부여하였다.

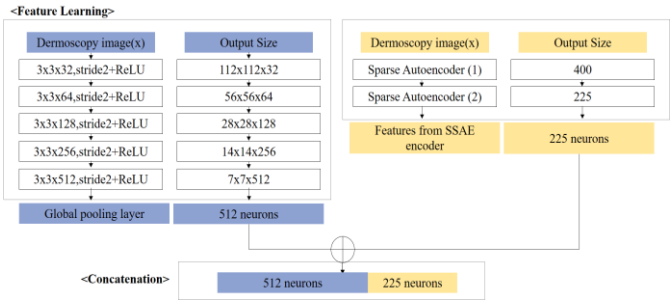


그림 2. 제안된 모델 구조

4. 연구 결과

본 연구는 원 영상을 256 x 256 크기로 resize 후 32 x 32 픽셀(pixel)^2 크기의 비중첩 패치를 생성하였다. 각 패치 영상을 제안된 모델에 입력 값으로 사용하여 모델을 훈련시켰다. 제안된 모델은 데이터 셋을 train-dataset과 test-datset으로 8:2로 각각 나눴다. 제안된 방법의 혈관 구조 검출 성능 평가하기 위해 민감도, 정확도, Jaccard 지수, Dice 계수를 계산하였다. 손실함수에 따른 모델 성능을 비교한 결과 테스트 세트에서 0.951의 Dice 계수를 나타내며 weighted sum of Dice 손실과 binary cross entropy 손실 함수를 결합하였을 때 혈관 검출 성능이 우수함을 확인하였다.

표 2. 실험결과 표

손실 함수	민감도 (%)	정확도 (%)	Jaccard 지수	Dice 계수
Binary cross entropy	73.2	91.5	0.852	0.826
Dice loss	90.2	92.1	0.915	0.913
Weighted sum of Dice	92.1	93.3	0.931	0.925
Combined loss	94.3	95.7	0.936	0.951

5. 결론

본 연구에서는 피부 병변 영상에서 주요 임상 특성인 혈관 구조를 검출하기 위해 합성곱 오토인코더와 적층 희소오토인코더를 이용한 자기지도학습 모델을 제안하였다. 제안된 모델은 라벨링 데이터 수가 제한적일 때 적용할 수 있을 것으로 기대된다. 특히 영상에서 검출 영역이 배경 영역과 비교하여 극히 적은 경우 가중치 손실 함수를 결합하였을 때 성능이 향상되었음을 실험결과를 통해 확인하였다. 향후 연구로는 혈관 구조를 이용하여 악성 피부 병변 분류로 연구 영역을 확장시킬 필요가 있다.

6. Acknowledgements

이 연구는 the Korea Medical Device Development Fund Grant 과제의 지원을 받아 수행하였음. (Project Numbers 1711138138 and KMDF_PR_20200901_0090)

7. 참고 문헌

[1] G. Betta et al., “Dermoscopic image-analysis system: estimation of atypical pigment network and atypical vascular pattern.”, International workshop on medical measurement and applications, Italy, 63-67, 2006

[2] H.C. Haliasos et al., “Dermoscopy of benign and malignant neoplasms in the pediatric population.”, Semin. Cutan. Med. Surg. 29(4), 218-31, 2010

[3] J.M. Martin, R. Bella-Navarro, and E. Jorda, “Vascular patterns in dermoscopy.”, Actas. Dermosifiliogr.103(5), 357-75, 2012

[4] B. S. Lin, K. Michael, S. Kalra, and H. R. Tizhoosh, “Skin lesion segmentation: U-nets versus clustering.”, in 2017 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence (SSCI), 1–7, Honolulu, HI, USA, 2017

[5] M.Amirreza et al., “Skin Lesion Classification Using Hybrid Deep Neural Networks.”, ICASSP 2019 - 2019 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP), 1229-1233, 2019

[6] S.S. Han et al., “Deep neural networks show an equivalent and often superior performance to dermatologists in onychomycosis diagnosis: automatic contstruction of onychomycosis datasets by region-based convolutional deep neural network.”, PLOS One, 2018

[7] Z. Eric et al., “Lesion attributes segmentation for melanoma detection with deep learning.”, bioRxiv, 2018

[8] A. Mauray, R. J. Stanley, N. Lama, S. Jagannathan, D. Saeed, S. Swinfard, J. R. Hagerty, and W. V. Stoecker. “A deep learning approach to detect blood vessels in basal cell carcinoma.” Skin Research Technology, Vol 2022, No. 28, p.571-576, 2022

[9] J.M. Martin, R. Bella-Navarro, and E. Jorda, “Vascular patterns in dermoscopy.”, Actas. Dermosifiliogr.103(5), 357-75, 2012

[10] C. Barata et al., “Color identification in dermoscopy images using gaussian mixture models.”, in Proceedings of IEEE International conference on acoustics, speech and signal processing, May 2014

[11] G. Argenziano et al., “Interactive Atlas of Dermoscopy, Edra Medical Publishing and New Media.”, Milan, Italy, Edra Medical Publishing & New Media, 2000

[12] P. Tschandl et al., “The HAM10000 dataset, a large collection of multi-source dermatoscopic images of common pigmented skin lesions.”, Sci. Data 5, 180161 (2018)

P-009

딥러닝 모델 경량화 기술을 활용한 실시간 심박수 측정

- 원격 광혈류측정 방식 기반 -

김종민[1], 표정식[2], 김세진[2], 박우영[3], 김형신[2]

서울대학교 수학교육과[1], 서울대학교 데이터사이언스대학원[2], 서울대학교 건설환경공학부[3]

Real-time Heart Rate Monitoring using Deep Learning Model Lightening Techniques - Based on Remote Photoplethysmography -

Jongmin Kim[1], Jeongsik Pyo[2] , Sejin Kim[2], Woo Young Park[3], and Hyung-Sin Kim[2]

Department of Mathematics Education, Seoul National University, Korea[1]

Graduate School of Data Science, Seoul National University, Korea[2]

Department of Civil and Environmental Engineering, Seoul National University, Korea[3]

hyungkim@snu.ac.kr

Abstract

The importance of remote health monitoring increased during the Covid-19 pandemic. In this context, remote photoplethysmography (rPPG), a video-based heart rate monitoring, is one of the rising technologies, since heart rate is a significant and important vital sign for healthcare. However, various studies on rPPG using deep learning algorithms have recently been published without considering application on edge devices. Adopting temporal shift-convolutional attention network (TS-CAN) algorithm, this paper presents the possibility of a lightweight rPPG model which is optimized for edge devices. Thus, achieving less computational cost without sacrificing accuracy, lightweighting made it possible to run on an edge device environment.

Keywords: telehealth, remote photoplethysmography, heart rate, temporal shift module, attention, edge device

1. 연구 배경

심박수는 의료전문가들이 의학적 상태 전반을 확인하는 중요한 신체 신호이다. 심박수를 측정하는 기존 방법으로는, 빛으로 심박수의 변화를 측정하는 광혈류 (photoplethysmography, PPG) 측정 방법이 있다. 우리의 귀나 손가락 끝 같이 신체에서 얇은 부분은, 빛의 일정량이 통과하면, 해당 부분이 빨갛게 변하는데, 광혈류측정은 이러한 원리를 토대로, 피부에서 반사된 빛의 양을 분석해서 혈액의 흐름 및 심박수를 측정한다.

한편, 코로나19의 등장으로 원격 의료에 대한 관심이 의료진 및 환자들뿐만 아니라 대중에게도 높아졌다. 기존의 PPG 방법은 심박수를 측정해주는 특정 접촉식 기기가 있는 현장에서만 측정이 가능하기 때문에, 이에 대한 원격 광혈류측정 (remote photoplethysmography, rPPG) 방법이 등장하였다.

rPPG는 영상의 얼굴 프레임 영역에서 혈류량에 의한 피부의 미세한 색상 변화를 RGB 신호로 추출하여 심박수를 예측한다. 초기의 rPPG 방법은 머리의 움직임, 조명 변화에 따른 잡음 (noise)에 민감하게 반응하여 정확한 측정이 어려웠다 [1]. 이러한 문제를 해결하기 위해서 최근에는 딥러닝 기술이 적용되고 있다. 하지만 현재의 rPPG 연구는 경량화까지는 많은 고려가 이루어지지 않고 있다.

본 연구에서는 딥러닝을 활용한 rPPG 방식의 모델 경량화 과정을 다루었다. 모델 경량화를 통해, rPPG 측정이 edge device에서도 가능해지므로 개인 의료정보 보안성이 높아질 것으로 기대된다.

2.연구 방법

본 연구의 모델은 크게 두 개의 모듈로 이루어진다. 첫 번째는 데이터 영상에서 얼굴에 해당하는 영역만 탐지하여 추출하는 face detection 모듈이고, 두 번째는 추출된 영상으로부터 혈류량의 변화를 RGB 신호로 입력 받아, 심박수를 예측하는 TS-CAN 모듈이다. 이는 그림 1과 같이 진행된다.

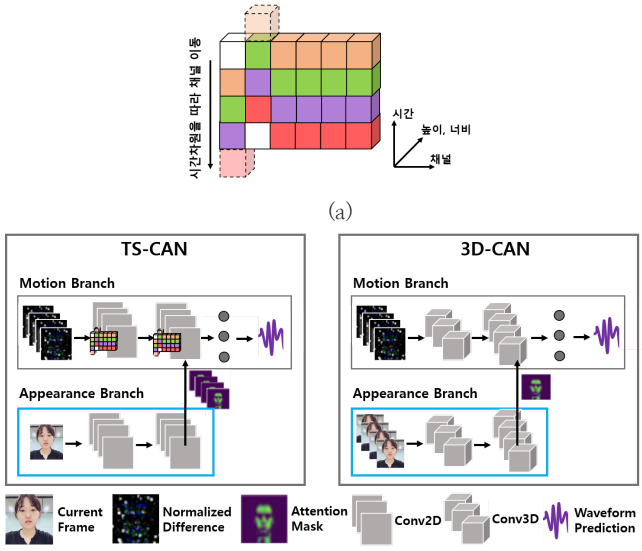


[그림 1. rPPG를 통한 심박수 측정 과정]

Face detection 모듈은 residual neural network (ResNet) 으로 구현하였다. ResNet은 신경망의 레이어가 깊어질수록 데이터 학습이 어려워지는 기존의 convolutional neural network (CNN)의 문제를 해결한 알고리즘이다. 원본 영상에서 얼굴 프레임만 추출하기 위하여 사용하였다.

실시간 혈류량 변화에 따른 심박수 예측모델은 TS-CAN이다. 이미지 특징 추출에 2D 컨볼루션 (convolution) 연산을 이용하는데, 영상에서 특징 추출 시, 시간상의 정보 (temporal information) 를 고려하기 위해서는 3D 컨볼루션 연산을 해야한다. 하지만, 경량화가 필요한 환경에서 3D 컨볼루션 연산은 전력제약 및 계산 복잡도가 높아 적합하지 않다[2]. 이러한 문제를 해결하기 위해, 그림 2(a)와 같이 시간차원을 따라 채널을 이동시키는 temporal shift (TF) 모듈을 사용하였다. 그림 2(b)에서 알 수 있듯이, 2D 컨볼루션 연산으로 3D 컨볼루션 연산

효과를 얻을 수 있으며, attention mask를 통해 이상치를 제거하여 얼굴 프레임에 더욱 초점을 맞춘다.

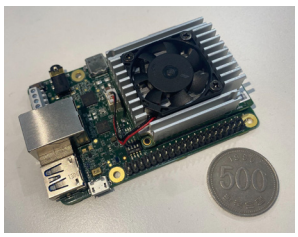


(a)

(b)

[그림 2. TS-CAN 개념도]
(a) TF모듈 개념도, (b) TS-CAN과 3D-CAN 비교

Pytorch나 TensorFlow의 라이브러리를 사용한 기존 연구들과 달리, 본 연구에서는 TensorFlowLite의 라이브러리를 활용하여 추가적 경량화를 했으며, 이를 통해 edge device인 Google Coral Dev Board 환경에서의 구현도 가능하게 하였다.



[그림 3. Coral Dev Board]

3. 연구 결과

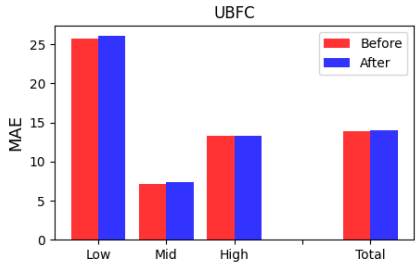
(1) 모델 경량화

face detection 모델의 경량화에 대해서는 기존 연구된 바가 많으므로 정확한 변인 통제를 위해 blood volume pulse를 예측하는 TS-CAN 모듈에 대해 경량화를 수행하였다. 경량화를 하지 않은 TS-CAN 모듈의 용량은 2.34MB 였으나 경량화된 모델의 용량은 0.75MB로서 기존 대비 32.07% 수준이다.

(2) 경량화 전후 성능 비교

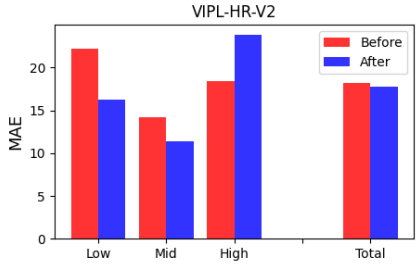
본 연구에서는 AFRL dataset으로 pre-train된 모델[2]을 경량화하여 Coral Dev Board에 이식한 뒤, UBFC dataset과 VIPL-HR-V2 dataset에 대하여 성능을 측정하였다. dataset의 sample들을 ground truth bpm에 따라 low(bpm 77 미만), middle(77이상 90미만), high(90이상) group으로 나누어 각 그룹별 MAE 및 dataset 전체에 대한 MAE를 분석하였다.

그림 4에 나타난 바와 같이 UBFC dataset에 대하여 테스트한 결과, MAE는 경량화 전 13.94, 경량화 후 14.06으로 경량화하였음에도 비슷한 성능을 유지하였다. 다만 BPM 77 미만 low group에 대해서는 BPM을 과대평가하는 경향을 보여 MAE가 변환 전후 모두 약 26으로 높았다. Low group을 제외하면 MAE는 변환 전 11.73, 변환 후 11.81으로 나타났다.



[그림 4. 경량화에 따른 모델의 성능 변화(MAE) : UBFC]
(좌) 경량화되지 않은 모델의 성능, (우) 경량화된 모델의 성능

그림 5에 나타난 바와 같이 VIPL-HR-V2 dataset에 대하여 테스트한 결과, MAE는 경량화 전 18.24, 경량화 후 17.81로서 경량화에 따른 성능 하락은 크지 않았으나 정확도가 낮다. 구체적으로 확인해본 결과, 조명이 어두우면서 움직임이 큰 경우 error가 상당히 크게 나타났다. 이는 본 모델이 심박에 따라 얼굴의 색이 미세하게 변화하는 것으로부터 inference 하는데, 어두운 조명아래에서 크게 움직이는 경우 얼굴에 그늘지는 영역이 달라지면서 정확도에 나쁜 영향을 미치는 것으로 보인다.



[그림 5. 경량화에 따른 모델의 성능 변화(MAE) : VIPL-HR-V2]
(좌) 경량화되지 않은 모델의 성능, (우) 경량화된 모델의 성능

(3) Inference delay 분석

평균적으로 영상 길이 대비 inference time은 40.39%였다. 따라서 실시간 스트리밍 inference도 가능하다. 한편, 전체 inference time 중 ① face detection + pre-process, ② pulse prediction, ③ post-process의 각 단계가 차지하는 비중은 평균적으로 각각 47.59%, 48.81%, 3.60%였다.

4. Acknowledgements

This work was supported by Create-Pioneering Researchers Program through Seoul National University.

5.참고 문헌

[1] Wang, Wenjin, et al. "Algorithmic principles of remote PPG." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 64.7 (2016): 1479-1491.

[2] Liu, Xin, et al. "Multi-task temporal shift attention networks for on-device contactless vitals measurement." *Advances in Neural Information Processing Systems* 33 (2020): 19400-19411.

P-010

딥러닝 기반 구조-인지를 이용한 임상 친화적 CT영상 화질평가 모델

최민혁[1*], 강세룡[1], 유지용[1], 양 수[2], 김다엘[3], 장서진[4], 김수정[4], 한지용[4], 임상헌[4], 황인경[5], 김태일[5], 이원진[6]

서울대학교 융합과학기술대학원 융합과학부 방사선융합의생명전공[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[2]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[3]

서울대학교 의료영상혁신연구실[4]

서울대학교 치의학대학원 치주과학교실[5]

서울대학교 치의학대학원 치의학과[6]

Deep Learning based Structure-Aware CT Image Quality Assessment Model

MinHyuk Choi[1]*, SeRyong Kang[1], JiYong Yoo[1], Su Yang[2], Da-El Kim[3], SeoJin Chang[4], SuJeong Kim[4], JiYong Han[4], SangHeon Lim[4], InKyung Hwang[5], Taeil Kim[5], and WonJin Yi[6]

Department of Biomedical Radiation Sciences, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University[1]

Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University[2]

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University[3]

Medical Image Innovation Lab, Seoul National University[4]

Department of Periodontology, Seoul National University School of Dentistry[5]

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University[6]

*cmh9101@snu.ac.kr

Abstract

Computed tomography(CT) images have played a key role in diagnosing a patient's disease. Therefore, it is an important procedure to assess the quality of a CT image before a diagnosis by a radiologist. Due to radiation dose, the NR(no-reference) image quality assessment(IQA) that does not require high-quality images is effective for CT images. Deep learning-based NR IQA has shown high performance for CT images. However, the conventional method does not use the anatomical structure for IQA. Therefore, this study suggests an anatomical structure-aware CT IQA model. We designed a model that learns anatomical structure segmentation and image quality score of the anatomical structure. There was a positive correlation between the ground truth and the predicted image quality score. We proved that the image quality score was inferred from the anatomical structure, unlike the conventional IQA method.

1. 연구 배경

CT(Computed Tomography)영상은 개발된 이래로 환자의 질병을 진단하는데 매우 중요한 역할을 한다[1]. 하지만, CT영상의 화질은 이미징 장치, 방사선량 등 다양한 요소에 의해 쉽게 왜곡될 수 있다[2]. 따라서 판독의의 진단 전, CT영상의 화질평가는 필수적으로 행하여야 한다.

영상의 화질평가는 일반적으로 고화질 영상과 비교평가하는 FR(Full-Reference) 방법을 이용한다. 하지만, CT영상은 고화질 영상을 획득하기 위하여 환자들에게 높은 피폭량의 위험성을 요구하기 때문에, 고화질의 CT영상 획득이 어렵다 (그림1)[1]. 따라서, 고화질 영상이 필요 없는 NR(No-Reference) 방법이 CT영상의 화질평가에 유효하다[3].

최근, 다양한 화질 영상들을 이용하여 학습된 딥러닝 모델을 이용하여 CT영상의 화질 점수를 추론하는 딥러닝 모델 기반 CT영상 화질평가가 주목되었다[1,4]. 이 방식은 영상화질평가의 높은 성능을 보여주었지만, 합리적인 임상적 영상화질평가에는 실패하였다. 실제로, CT영상 평가에서 관찰이 요구되는 영역은 치아를 포함한 악골 구조물이며 (표. 1), 이 구조물의 화질이 임상적 판독에 영향을 미친다.

평가항목
상아법랑경계의 구분 가능성
치조정 부위의 치조골의 관찰 정도
치주인대강과 치조백선의 구분 가능성
해면골 골소주의 관찰 정도

표 1. 방사선 영상 화질의 임상적 평가 요소

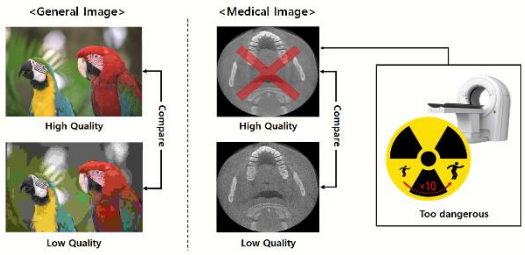


그림 1. Full-Reference 화질평가 방법을 CT영상에 적용하기 어려운 이유. 고화질의 CT영상은 환자에게 높은 피폭의 위험성을 요구

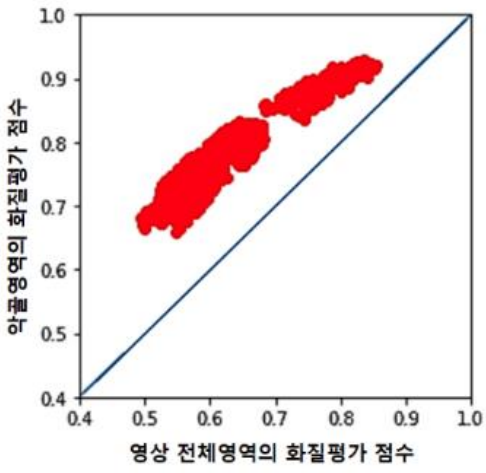


그림 2. 전체영역의 화질 점수 대비 악골영역의 화질 점수 비율

하지만, 기존 방법은 해부학적 구조물을 전혀 고려하지 않고 영상의 전체 영역을 통해 화질 점수를 추론하였다[1,4]. 그림2는 전체 영역과 악골 영역의 화질 점수 비율로 비선형성을 가진다. 즉, 전체 영역을 통한 화질 평가는 악골 영역의 화질 평가를 대변하지 못하기 때문에, 임상적으로 중요한 해부학적 구조물을 고려한 CT영상 화평가 방법이 요구되고 있다. 본 연구는 딥러닝 모델을 이용한 CT영상 화질평가 시, 임상적으로 중요한 해부학적 구조물을 인지하고 이를 기반으로 화질평가 점수를 추론하는 방법을 제시한다(그림3).

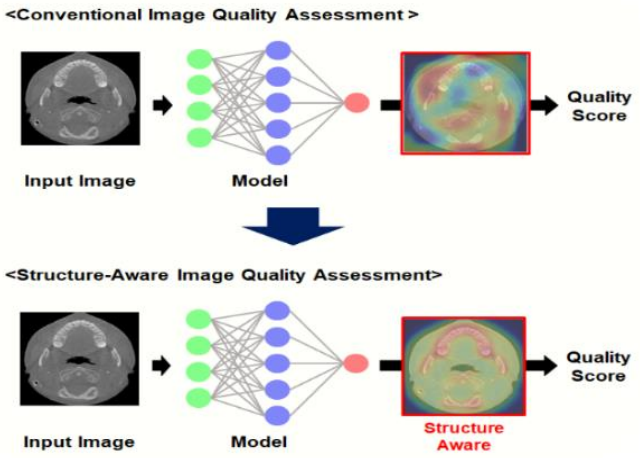


그림 3. 구조 인지 기반 CT영상 화질평가

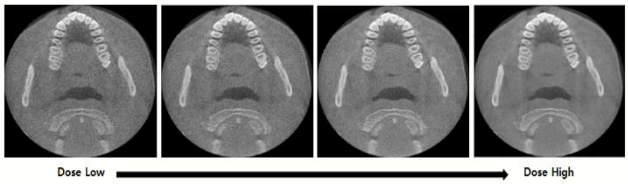


그림 4. 선량에 따른 다양한 화질의 CT영상 생성

2. 연구 방법

본 연구에서는 해부학적 구조물의 영상분할과 화질평가 점수를 같이 출력하는 모델 설계함으로써, 모델은 영상으로부터 두 출력의 정확도가 동시에 최대화되는 특징을 학습하게 된다. 즉, 모델은 구조물의 위치를 인지 및 이를 화질 점수 추론에 이용하게 된다.

2-1. 데이터 획득 및 가공

서울대학교 치과병원에서 획득된 100명의 CT영상($\boldsymbol{I}$)을 이용하였고, 임상적으로 중요한 해부학적 구조물은 치아 및 악골을 포함한 경조직이다.

모델의 해부학적 구조물 영상분할을 학습시키기 위하여, 2명의 연구자가 영상의 경조직을 직접 레이블링(labeling) 하여 정답 분할 데이터($\boldsymbol{Seg}$)를 생성하였다.

화질평가 모델 학습을 위해서 다양한 화질(=선량)의 영상이 필요하지만, 실제 상황에서 인체에 반복적으로 피폭하여 영상을 획득하긴 어렵다. 따라서, CT영상은 방사선량($\boldsymbol{d}$)에 비례하여 포아송 분포 노이즈가 추가되는 이론[5]에 따라 원본 영상에 포아송 노이즈를 추가하여 다양한 화질의 영상($\hat{\boldsymbol{I}}$)을 생성했다($\hat{\boldsymbol{I}} = \boldsymbol{Poisson}(\boldsymbol{I}, \boldsymbol{d})$, 그림4).

MSE	Pearson	ICC
0.031	0.97	0.96

표 2. 화질평가점수의 정답 및 예측 간 정량평가

영상의 해부학적 구조물에 대한 화질평가 정답 점수($\boldsymbol{Qt}$)는 [1]에서 제시한 방법을 적용하였고, 선량에 따라 화질평가 점수는 그림5와 같다.

2-2. 구조 인지 기반 CT영상 화질평가 모델 구성

기존의 영상화질평가 모델은 영상을 입력받아 하나의 인코더(encoder)를 통해 영상의 특징(feature)을 추출하고, 이를 화질평가점수로 추론하는 하나의 디코더(decoder)를 가진다(그림 6)[1]. 우리는 인코더 결과에 해부학적 구조물의 영상분할을 위한 디코더를 추가로 달았다(그림 6). 따라서, 우리의 모델은 영상($\hat{\boldsymbol{I}}$)을 입력 받아, 해부학적 구조물의 화질평가 점수($\widetilde{\boldsymbol{Qt}}$)와 구조물의 영상분할($\widetilde{\boldsymbol{Seg}}$)을 동시에 출력하도록 학습되는 협력-학습(joint-learning) 구조의 모델이다. 자세한 모델의 구성은 그림5에서

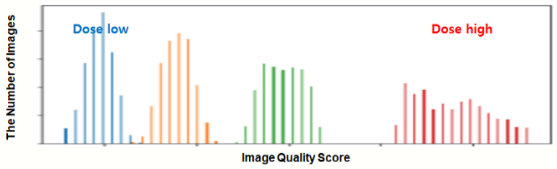


그림 5. 다양한 화질 영상에 대한 화질평가 점수. 푸른색 집단은 낮은 선량 영상군으로 낮은 화질의 점수를 가짐. 노랑, 초록, 빨간색 순으로 선량이 높은 영상군으로 화질 점수가 상승

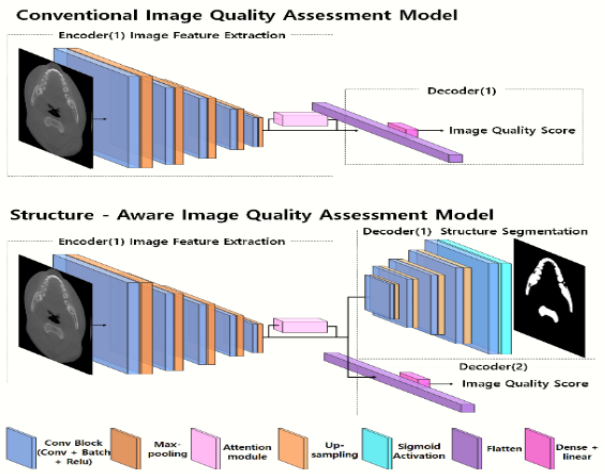


그림 6. 종래의 CT영상 화질평가 모델 및 우리가 제시한 구조-인지 기반 CT영상 화질평가 모델

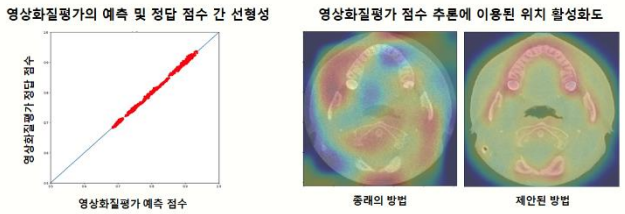


그림 7. 화질평가 점수의 예측 및 정답 간 상관관계 분석 및 점수 추론에 이용된 활성화 영역 및 강도

확인할 수 있다.

모델의 손실함수는 화질평가점수 추론을 위한 손실함수 ($\boldsymbol{L_{Qt}} = |\widetilde{\boldsymbol{Qt}} - \boldsymbol{Qt}|$)와 구조물 영상분할을 위한 손실함수($\boldsymbol{L_{Seg}} = \mathbf{1} - \boldsymbol{dice}(\widetilde{\boldsymbol{Seg}}, \boldsymbol{Seg})$), 그리고 최종 손실함수($\boldsymbol{L_{Total}} = \boldsymbol{\alpha} \cdot \boldsymbol{L_{Qt}} + \boldsymbol{\beta} \cdot \boldsymbol{L_{Seg}}$)로 구성되어있다.

2-3. 모델의 학습 및 평가

모델은 케라스(keras) 라이브러리를 이용하여 설계되었고, GPU(nvidia, GTX 1080Ti, 11Gb)를 이용하여 학습되었다. 학습 최적화 함수는 Adam함수를 사용하였으며, 학습률(learning rate)는 0.001이었다. 학습은 300회 반복학습 하였다. 모델의 정량평가는 화질평가 점수의 정답과 예측 간 Mean-square error(MSE), 피어슨-상관관계 (pearson-colleration) 분석과 급내상관계수 (intra-class correlation coefficient) 분석를 이용하여 상관관계를 확인하였다.

3. 연구 결과

구조-인지 기반 CT영상 화질평가 모델의 예측 결과는 실제 점수와 강한 상관관계를 가진다(그림7(a)). 피어슨 상관관계 값은 0.99로 높은 일관성을 가지며, 급내 상관관계 값은 0.99로 높은 절대적 일치도를 가진다(표2).

구조-인지를 통하여 화질평가 점수 추론이 되었는지 평가하기 위하여 점수 추론에 이용된 활성화도를

영상에 투영하여 히트맵으로 표현하였다(그림7(b)). 영상의 임의의 부분이 아닌, 치아와 악골 부위를 통해 영상화질평가가 되었음을 확인하였다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) (1711137883, KMDF_PR_20200901_0011, 1711174552, RS-2020-KD000147).

5. 참고 문헌

[1] Qi Gao et al., "Blind CT Image Quality Assessment via Deep learning Framework", 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), pp. 1-4, 2019
[2] S,A, Sohaib et al., "The effect of decreasing mAs on image quality and patient dose in sinus CT", Br J Radiol, 74(878), pp. 157-161, 2001
[3] Li Sze Chow et al., "Review of medical image quality assessment", Biomedical Signal Processing and Controll, 27, pp. 145-154, 2016
[4] Li Sze Chow et al., "Blind CT Image Quality Assessment via Deep learning strategy: initial study", Proc, SPIE 10577, 2018
[5] Dong Zeng et al., "A Simple Low-dose X-ray CT Simulation from High-dose Scan", IEEE Trans Nucl Sci. 62(5), 2226–2233, 2015

P-011

포인트 클라우드에서 신경망을 사용한 자연스러운 머리 위치 재배치

유지용[1*], 이원진[2]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[1]

서울대학교 치과대학 영상치의학교실[2]

Reposition of Natural Head Position using a Neural Network in Point Cloud

Ji-yong Yoo[1*], Won-jin Yi[2]

Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Korea[1],
Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Seoul National University, Korea[2]

*gd_yoo@snu.ac.kr

Abstract

It is important to know the exact position of the head in order to improve the overall dental treatment, especially the orthognathic surgery. In order to obtain the correct head position, the natural head position (NHP) was introduced, in which the head was straightened and the eyes were set at a distant point at eye level [1]. Before surgery, surgeons implement NHP in several ways to simulate accurate surgical planning and outcomes. In the end, these methods have to be done manually because the final decision of the surgeon who performs the operation is important. For this reason, it takes a lot of time, the process is complicated, and there may be deviations between surgeons. In this study, we propose a NHP reproduction method based on deep learning from point cloud data.

1. 연구 배경

전체적인 치과 치료, 특히 양악 수술의 결과를 향상시키기 위해서는 머리의 정확한 위치를 아는 것이 중요합니다. 올바른 머리 위치를 얻기 위해 머리를 곧게 펴고 눈을 눈높이에서 먼 지점에 두는 Natural Head Position (NHP)가 도입되었습니다[1]. 수술 전에 외과 의사는 정확한 수술 계획 및 결과를 시뮬레이션하기 위해 여러 가지 방법으로 NHP를 구현합니다. 결국 이러한 방법들은 수술을 시행하는 의사의 최종 결정이 중요하기 때문에 수작업으로 이루어져야 합니다. 이 때문에 시간이 많이 걸리고 과정이 복잡하며 외과의사마다 편차가 있을 수 있다.

본 연구에서는 포인트 클라우드 데이터로부터 딥러닝 기반의 NHP 재생 방법을 제안합니다.

2.연구 방법

Materials

양악수술을 받은 총 100명의 환자에 대해 전문가가 결정한 NHP 데이터에서 추출한 CT 데이터와 회전 행렬을 이용하여 3D 두개골 모델의 포인트 클라우드 데이터를 획득했습니다.

Network

CT 영상에서 NHP를 구현하기 위해 두개골 포인트 클라우드 형태의 입력과 회전 행렬(3x3) 형태의 출력을 갖는 PointNet++를 제안합니다(그림 1). 이 네트워크는 set abstraction(SA module), multi-layer perceptron(MLP) 및 linear output layer[2]로 구성되며 입력으로 Skull Point Cloud를 받아 회전 행렬(3x3)을 출력합니다. 네트워크는 입력으로 받은 Skull Point Cloud에 대한 NHP를 재현하는 회전 행렬을 예측하는 방법을 학습합니다.

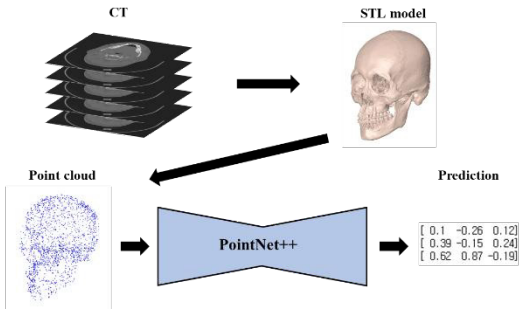


그림 1. Preprocessing process and deep learning network structure

딥러닝 네트워크 훈련을 위해 80개는 훈련 데이터로, 20개는 테스트 데이터로 사용했다. 초기 학습률이 0.0001인 Adam 옵티마이저를 사용하고 배치 크기를 1로 설정하고 200 epoch 동안 훈련했습니다.

3. 연구 결과

PointNet++의 회전 행렬 예측 정확도는 20명의 환자의 Skull Point Cloud 데이터에서 평가되었습니다. 오일러각으로 환산하여 Roll, Yaw, Pitch의 평균오차 0.74±0.63°, 0.64±0.52°, 1.06±0.79°를 확인하였습니다. (표 1).

표 1. 20명의 환자 NHP 회전 매트릭스의 평균 차이

	Roll	Yaw	Pitch
Mean	0.74 ± 0.63°	0.64 ± 0.52°	1.06 ± 0.79°

4. Acknowledgements

This work was supported by the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of

Food and Drug Safety) (1711137883, KMDF_PR_20200901_0011, 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147).

5.참고 문헌

[1] Kim, D.-S., et al. "Three-dimensional natural head position reproduction using a single facial photograph based on the POSIT method." J. Cranio-Maxillofac. Surg, 2014, 42, 1315-1321

[2] Qi, Charles Ruizhongtai, et al. "Pointnet++: Deep hierarchical feature learning on point sets in a metric space." Advances in neural information processing systems, 2017, 30.

P-012

딥 러닝을 이용한 CBCT 영상에서 후상치조동맥 위치 자동 검출 방법

김다엘[2*], 박재안[1*], 양수[3], 강세룡[4], 유지용[4], 최민혁[4], 신원철[5], 장서진[5], 이원진[1]

서울대학교 치과대학 영상치의학 교실[1]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[2]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[3]

서울대학교 융합과학기술대학원 융합과학부 방사선융합의생명전공[4]

서울대학교 의료영상혁신연구실[5]

A Deep Learning-based Detection Method for Posterior Superior Alveolar Artery in CBCT images

DaEl Kim[2*], Jae an Park[1*], Su Yang[3], Se-Ryong Kang[4], Ji-Yong Yoo[4], Min-Hyuck Choi[4], Woncheol Shin[5], Seo Jin Chang[5], Won-Jin Yi[1]

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry,
Seoul National University, Seoul, South Korea[1]

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Seoul, South Korea[2]

Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology,
Seoul National University, Seoul, South Korea[3]

Department of Biomedical Radiation Sciences, Graduate School of Convergence Science and Technology,
Seoul National University, Seoul, South Korea[4]

Medial Image Innovation Laboratory, Seoul National University, Seoul, South Korea[5]

[*]Contributed to this paper equally as the first co-author.

Abstract

Accurate detection of Posterior Superior Alveolar Artery (PSAA) anatomical structures in cone-beam computed tomography (CBCT) images is required, in order to perform dental implant preoperative planning. PSAA is a branch of the maxillary artery that supplies the lateral sinus wall and overlying membrane. However, this process is laborious and time consuming. In order to overcome this problem, we used landmark detection model to detected the location of PSAA in CBCT images. The detection model achieves mean absolute error of 0.84 ± 0.97mm.

1. 연구 배경

일반적으로 상악동 골이식술을 시행할 때 술자는 상악동 내에 심한 염증이 있는지, 또는 이식하고자 하는 부위에 천공을 야기할 만한 병소가 존재하는지 등에 관하여 미리 살피게 된다. 그러나 이들 못지않게 골창을 형성할 시에 중요하게 고려하여야 할 사항은 골벽을 따라 주행하는 혈관인 후상치조동맥(posterior superior alveolar artery, PSAA)의 주행이다. 후상치조동맥은 골이식을 위한 골창 형성의 단계에서 손상 받을 수 있다. 이 혈관의 손상은 비록 생명을 위협하는 수준까지는 아니라고 할 지라도 혈관이 일반적으로 1mm 전후, 최대 2mm까지의 직경을 가진다는 점을 감안하면 출혈로 인한 합병증은 매우 심각하게 발생할 수 있다. 출혈이 발생하면 상악동 membrane의 거상 시 시야를 방해할 수 있고 골이식재의 삽입과 유지를 어렵게 할 수 있어 골이식술 술식 자체에 실패를 가져올 수도 있다. 그러므로 수술 전 이 혈관의 위치와 주행에 대한 정보를 파악하는 것은 수술 계획 단계에서 매우 중요한 부분이라 할 수 있다.

또 임플란트뿐만 아니라 내시경적 부비동 수술이나, 상악골 절골술, 상악동 내 종양 절제술 등 상악동을 포함하는 여러 가지 구강악안면 영역의 수술 시에도 이 혈관구조(후상치조동맥)에 관한 정보가 있다면, 수술 시에 생길 수 있는 예기치 못한 PSAA의 손상으로 인한 시야방해 요인을 제거함으로써 좀 더 안전하고 편안한 수술을 하는데 도움이 될 것이다.

하지만 PSAA은 지름이 짧고 경로가 다양하여 CBCT 영상에서 배경과의 픽셀 불균형(pixels imbalance)가 크다. 때문에 딥 러닝을 이용한 자동 분할도 어렵다. 본 연구에서는 얼굴 특징점 자동 검출 방법을 활용하여 CBCT 영상에서 PSAA의 위치와 주행에 대한 정보를 자동 검출하고 있다. 딥 러닝 모델은 3D U-Net [1]을 사용하였고, 정답과 예측 사이의 평균 오차 범위는 mean absolute error (MAE)의 결과는 0.84 ± 0.97mm으로 관찰되었다.

2.연구 방법

본 연구에서는 153명의 환자로부터 획득한 CBCT 영상을 6:2:2로 학습, 검증, 예측 데이터 세트로 나누어 실험을 진행하였다. 학습 데이터는 91명, 검증 데이터는 31명, 테스트 데이터는 31을 사용하였다. CBCT 영상에서 PSAA에 대한 라벨은 관상면 (coronal plane)의 슬라이스에서 혈관의 중심점을 따라 라벨링을 진행하였다. 그리고 이 중심 픽셀로부터 가우스 히트맵(gaussian heatmap)[2]을 생성하여 정답 데이터를 만들었다.

본 연구에서는 3D U-Net기반 딥 러닝 모델을 이용하여 PSAA 위치를 자동 검출하였다. 512×512 크기의 원본 CBCT 영상을 200×200 크기의 관심영역(region of interest, ROI)으로 자른 후 128×128으로 축소하여 딥 러닝 모델의 입력으로 사용하였다. 관심영역은 그림 1과 같이 PSAA가 해부학적으로 상악동 주위에 위치하기에 CBCT영상의 관상면의 정면에서부터 288장을 추려냈고, 이미지를 자를 때는 이미지 중앙에서 양쪽 방향에서 200×200 크기로 잘랐다. 그리고 데이터 증강(data augmentation)을 위해

환자의 왼쪽 PSAA를 오른쪽으로 이미지의 가운데를 중심으로 대칭이동 시켜 모델을 학습하였다.

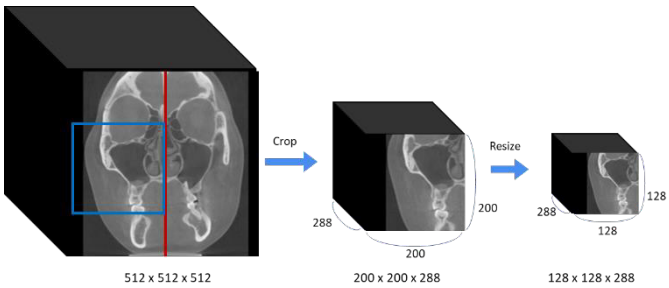


그림 1. PSAA 관심영역을 자르기 순서도

딥 러닝 모델 학습을 위해 RMSProp[3] 최적화기를 사용하였고, 평균제곱오차 (mean square error)를 손실 함수로 사용했다. 학습률(learning rate)은 0.001에서 시작하여 검증 데이터 세트에서 5 에폭(epoch) 동안 성능 개선이 없을 시 학습률을 반으로 감소시키며 최소 학습률인 10^{-6} 까지 감소하도록 설정하였다. 최대 학습 에폭은 200번으로 설정하였고, 40번의 에폭 동안 검증 데이터 세트에서 성능 개선이 없을 시, 학습을 종료하도록 하였다. 딥 러닝 모델은 Ubuntu 16.04에서 Python3 기반의 Tensorflow를 사용하여 개발하였고, NVIDIA RTX A6000 graphic card 1장을 사용하여 1 배치(batch) 크기로 학습을 진행하였다

본 연구에서는 딥 러닝 PSAA 위치 자동 검출 성능을 평가하기 위해, MAE, 검출성공률 (success detection rate, SDR)을 사용하였다. SDR은 예측과 정답에 대한 MAE 결과가 1mm, 1.5mm, 2mm, 2.5mm, 3mm 이하인 경우의 확률을 나타낸다.

3. 연구 결과

그림 2는 CBCT 영상에서 PSAA의 중심점에 대한 정답과 예측 결과를 나타낸 것이다. PSAA의 각 단면에 대한

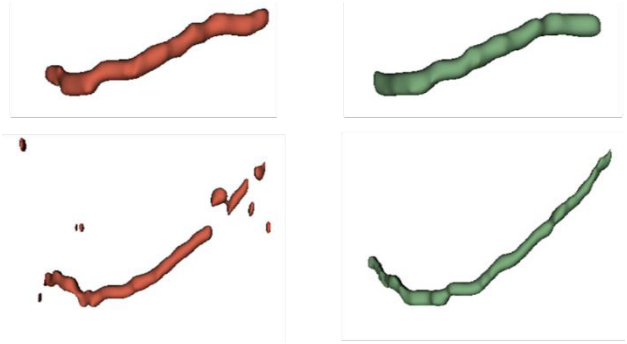


그림 2. PSAA 정답과 예측 결과를 3D 모양으로 생성한 것이다. 빨간색은 예측 결과 초록색은 정답이다. 각 행은 MAE가 0.25mm와 2.25mm인 결과이다.

중심점들은 1개의 픽셀이므로 시각화를 위하여 반지름 2픽셀의 원을 연속적으로 그려서 나타냈다. 3D U-Net를 이용한 CBCT 영상에서 PSAA 정답과 예측 중심점들의 평균 MAE 성능은 $\mathbf{0.84 \pm 0.97}$으로 관찰되었다. SDR은 표 1과 같이 1mm, 1.5mm, 2mm, 2.5mm, 3mm이하일 때 각각 74.19%, 85.48%, 91.94%, 91.94%, 93.55%으로 관찰되었다. MAE가 3mm이상으로 예측을 하는 경우가 6.45% 이지만, 테스트 데이터 중 91.94%는 PSAA의 위치를 2mm 이하의 오차범위 내로 찾아내고 있다.

	<1mm	<1.5mm	<2mm	<2.5mm	<3mm
SDR(%)	74.19	85.48	91.94	91.94	93.55

표 1. MAE 결과가 특정 범위 내에서의 검출 성공률

4. Acknowledgements

This work was supported by the Korea Medical Device Development Fund Grant funded by the Korean Government (The Ministry of Science and ICT, The Ministry of Trade, Industry, and Energy, The Ministry of Health & Welfare, and The Ministry of Food and Drug Safety) (1711137883, RS-2020-KD000011, 1711174552, RS-2020-KD000147).

5.참고 문헌

[1] Çiçek, Ö., Abdulkadir, A., Lienkamp, S.S., Brox, T., Ronneberger, O, " 3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation," Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI MICCAI 2016. MICCAI 2016. Lecture Notes in Computer Science, vol 9901. Springer, Cham.

[2] Z Huang, W Li, X Xia, R Tao, “A General Gaussian Heatmap Label Assignment for Arbitrary-Oriented Object Detection,” *IEEE Transactions on Image Processing 2022*,

[3] T. Tieleman and G. Hinton. Lecture 6.5 - rmsprop: Divide the gradient by a running average of its recent magnitude, 2012

P-013

CBCT 영상에서 딥러닝 기반 해부학적 구조물 다중분할 방법

장서진[1+], 양수[2+], 용태훈[3], 신원철[1], 한지용[1], 김수정[1], 임상헌[1], 김선중[4], 이원진[5]

서울대학교 의료영상혁신연구실[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[2]

오스템임플란트㈜ SW제품연구소 AI 개발팀[3]

서울대학교 치의학대학원 융합치의학과[4]

서울대학교 치과대학 구강악안면방사선학 교실[5]

A deep learning-based method for multi-class segmentation of anatomical structures in CBCT images

Seo Jin Chang[1+], Su Yang[2+], Tae-Hoon Yong[3], Woncheol Shin[1], JiYong Han[1], Sujeong Kim[1], Sang-Heon Lim[1], SunJung Kim[4], Won-Jin Yi[5]

Medial Image Innovation Laboratory, Seoul National University, Seoul, South Korea[1]

Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, South Korea[2]

AI Development Team, SW Product R&D Center, OSSTEM IMPLANT Co., Ltd.[3]

Department of Integrated Dentistry, Seoul National University, Seoul, South Korea[4]

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University, Seoul, South Korea[5]

[+]These authors contributed equally

[*]wjyi@snu.ac.kr

Abstract

CBCT images provide comprehensive 3D volumetric information on anatomical structures such as the mandible(MN), midface bone(MB), teeth(TH), mandibular canal(MC), and maxillary sinus(MS). Segmentation of anatomical structures is an essential step to visualize and analyze 3D structures for diagnosis and treatment planning of patients with craniomaxillofacial deformities in CBCT images. However, manual segmentation of anatomical structures is time-consuming and labor-intensive and requires expert knowledge. In this study, we propose a deep learning-based method for automatic multi-class segmentation of anatomical structures in CBCT images. We use DenseNet121, ResNet101, and EfficientNetB4 as the backbone of each U-shape segmentation network. As the result, EfficientNetB4 with Tversky loss shows the highest F1-scores of 0.915 ± 0.159 in MN, 0.795 ± 0.295 in MB, 0.828 ± 0.298 in TH, 0.728 ± 0.224 in MC, and 0.937 ± 0.130 in MS. We observe that the U-Net-based network with EfficientNetB4 performs accurate and robust automatic multi-class segmentation of anatomical structures in CBCT images.

1. Introduction

Cone-beam computed tomography (CBCT) imaging is widely used to assist diagnosis, treatment planning, and surgery in dental fields. CBCT images provide comprehensive 3D volumetric information on anatomical structures such as the mandible (MN), midface bone (MB), teeth (TH), mandibular canal (MC), and maxillary sinus (MS). In orthognathic and orthodontic treatments, anatomical structure segmentation is the most important process to visualize and analyze 3D structures for diagnosis and treatment planning of patients with craniomaxillofacial deformities in CBCT images [1], [2]. However, manual segmentation of anatomical structures is time-consuming and labor-intensive and requires expert knowledge. Indeed, inter- and intra-observer reliability and repeatability of image segmentation are also limited.

In this study, we propose a deep learning-based method for automatic multi-class segmentation of anatomical structures in CBCT images. We use DenseNet121, ResNet101, and EfficientNetB4 as the backbone of each U-shape segmentation network and evaluate segmentation performance for anatomical structures in CBCT images.

2. Methods

Materials. We collect a CBCT dataset acquired from 30 patients who underwent CBCT (DENTRI, HDX WILL Corp., Seoul, South Korea) for maxillofacial imaging. Each CBCT image has a size of 800×800 with $0.3 \times 0.3\text{mm}^2$ and thickness of 0.3mm. The ground truth of the MN, MB, TH, MC, and MS is annotated by an oral and maxillofacial radiologist.

For network training, CBCT images are resized to 256×256 and normalized by using min-max normalization. The number of training, validation, and test sets are split into 18, 6, and 6 patients, respectively.

Network architecture. In this study, we use three U-Net-based networks for multi-class segmentation of anatomical structures in CBCT images. Each network has an encoder and decoder architecture, where an encoder is replaced by ResNet101 [3], DenseNet121 [4], and EfficientNetB4 [5] as backbones (Fig 1). For multi-class segmentation, an output activation function is set as SoftMax with six channels (background, MN, MB, TH, MC, and MS).

Tversky loss function. Compare to other anatomical structures, the MC has a smaller region of interest in CBCT images. Such a difference in the size of the anatomical structures leads to a class imbalance problem in multi-class segmentation tasks. To alleviate the class imbalance problem, we use Tversky loss (TL) which multiplies weights to FP and FN in the Dice similarity coefficient. The TL is defined as:

$$\text{TL} = 1 - \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \alpha\text{FN} + \beta\text{FP}} \quad (1)$$

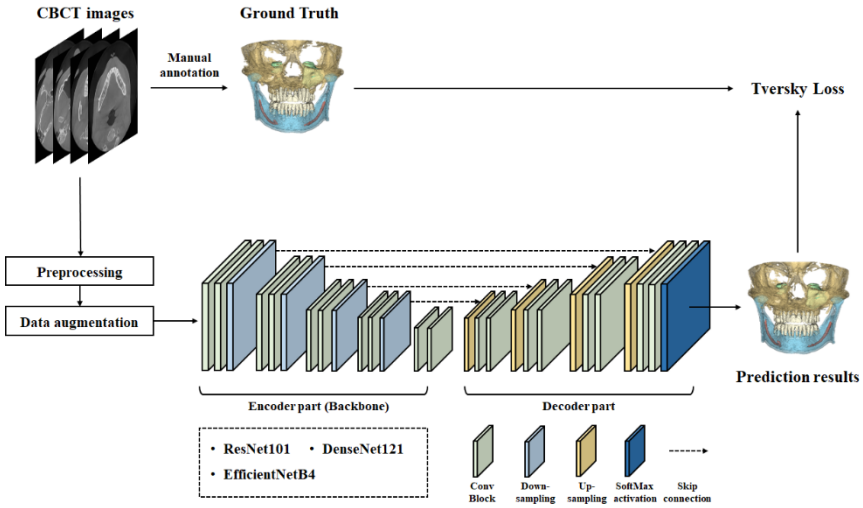


Figure 1. Schematic diagram of our deep learning-based method for multi-class segmentation of anatomical structures in CBCT images.

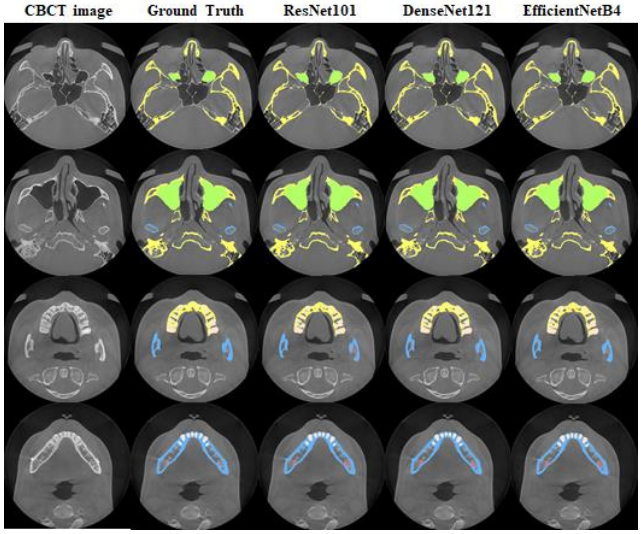


Figure 1. Comparison of the ground truth and predictions. The yellow, blue, red, green, and ivory regions represent the midfacial bone, mandible, mandibular canal, maxillary sinus, and teeth, respectively.

Table 1. Comparison of the performance of networks (F1). MN, mandible; MB, midfacial bone; TH, teeth; MC, mandibular canal; MS, maxillary sinus.

	ResNet101	DenseNet121	EfficientNetB4
MN	0.905±0.159	0.913±0.147	0.915±0.159
MB	0.775±0.219	0.777±0.296	0.795±0.295
TH	0.801±0.319	0.810±0.320	0.828±0.298
MC	0.650±0.270	0.715±0.230	0.728±0.224
MS	0.931±0.140	0.933±0.134	0.937±0.130

where TP, FN, and FP are true positive, false negative, and false positive, respectively. The α and β represent the weights of FN and FP, where β is defined as $(1-\alpha)$. In our works, we set optimal α and β as 0.1 and 0.9, respectively.

Training Setup. The proposed network is trained for 300 epochs at maximum with a mini-batch size of 16. The data augmentation is performed with rotation (-10° - 10°), random brightness (-20% - 20%), and gaussian blur. We employ an Adam optimizer to optimize the networks with a learning rate of 10e-3.

We compare the segmentation performance of backbones including ResNet101, DenseNet121, and EfficientNetB4 and use the F1-score (F1) to evaluate the segmentation performance.

3. Results

We compare the performance of segmentation networks including ResNet101, DenseNet121, and EfficientNetB4. In our comparison experiments, all networks are trained in the same computational environments with the same data augmentations to guarantee a fair comparison. From the quantitative results in Table 1, EfficientNetB4 achieves the highest F1 scores of 0.915 ± 0.159 in MN, 0.795 ± 0.295 in MB, 0.828 ± 0.298 in TH, 0.728 ± 0.224 in MC, and 0.937 ± 0.130 in MS. We also illustrate representative examples of segmentation results of each network for visual comparison. We observe that the segmentation results of EfficientNetB4 match better with the ground truth of the representative examples as shown in Fig 2.

4. Conclusion

We observe that the U-Net-based network with EfficientNetB4 performs accurate and robust multi-class segmentation of anatomical structures in CBCT images.

5. Acknowledgements

This work is supported by the Korea Medical Device Development Fund Grant funded by the Korean Government (The Ministry of Science and ICT, The Ministry of Trade, Industry, and Energy, The Ministry of Health & Welfare, and The Ministry of Food and Drug Safety) (1711137883, RS-2020-KD000011, 1711138289, RS-2020-KD00014).

6. References

[1] 양수, et al. "금속 음영이 포함된 CBCT 영상에서 딥러닝을 이용한 해부학적 구조물의 다중 클래스 분할 방법." 전기학회논문지 71.1, 253-261, 2022.

[2] Jeoun, BS., Yang, S., Lee, SJ. et al. “Canal-Net for automatic and robust 3D segmentation of mandibular canals in CBCT images using a continuity-aware contextual network.” Sci Rep 12, 13460, 2022.

[3] He, Kaiming, et al. "Deep residual learning for image recognition." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, 2016.

[4] Huang, Gao, et al. "Densely connected convolutional networks." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, 2017.

[5] Tan, Mingxing, and Quoc Le. "Efficientnet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks." International conference on machine learning. PMLR, 2019.

P-014

Inception-resnet-v2를 이용한 피부 병변 분류

오정욱[1,2*], 이태수[1]

충북대학교 의용생체공학과[1]

공군 항공우주의료원[2]

Skin Lesions Classification based on Inceptionresnetv2

Jungwook Oh[1,2*], Taesoo Lee[1]

Department of Biomedical Engineering, Chungbuk National University, Korea[1]

Air Force Aerospace Medical Center[2]

*ihands@naver.com

Abstract

The best solution for skin cancer is a timely diagnosis of skin lesions at the early stage. Considering the difficulty of dermatologists for accurate diagnosis of skin cancer, we need to develop an automated efficient system for skin lesions classification. We utilized Inception-resnet-v2 model for transfer learning with 10,015 skin lesion images from Haverd Dataverse (HAM10000). As a result, the model based on transfer learning achieved an accuracy of 90.41% for 2 classes; melanocytic nevi vs. the other lesions. Also, we found an accuracy of 93.16% for melanocytic nevi vs. melanoma.

1. 연구 배경

피부암은 매년 500만명 이상 발생하는 전세계적인 질병이며, 국내에서도 국가암등록사업 연례보고서에 의하면 2019년 254,718건의 암이 새로 발생했는데, 그 중 흑색종은 연 638건으로 전체 암 발생의 0.3%를 차지했으며 계속하여 증가하는 추세이다. 악성흑색종은 초기 발견 시 생존 확률이 97%나 되지만 말기 발견의 경우 7.5~11%로 조기 발견이 매우 중요한 질병이다. 즉, 빨리 진단을 받고 치료하는 것이 환자의 예후를 결정한다고 할 수 있다.

따라서 의심 병변을 초기에 신뢰할 수 있는 정확도로 신속하고 편리하게 사전진단(병변 분류)을 할 수 있는 딥러닝 기반의 알고리즘(전이학습)을 제안하고자 한다.

2.연구 방법

(1) 실험 환경

이미지 분류를 위한 분석 환경으로 표1. 의 컴퓨터 환경 하에 매틀랩(Matlab, R2022a) 프로그램을 활용하였으며, 사전훈련된 신경망을 사용하기 위해 Deep Learning Toolbox의 Inception-ResNet-v2 Network 지원 패키지를 설치하여 이용하였다.

표1. 컴퓨터 환경

CPU	AMD Ryzen 5 5600
Mainboard	MSI B550M
GPU	NVIDIA GeForce RTX 3060
Memory	32GB
OS	Windows 10 Pro 64bit

(2) 데이터셋

실험 대상 이미지로 Harverd Dataverse의 HAM10000 dataset을 활용하였으며 표2. 와 같이 총 2회의 실험을 하였다. 분류를 위한 기준(Class0)로 nv(Melanocytic nevi)를 사용하였는데 이는 nv가 외관상으로는 기타 병변과 유사하나 양성 중에서도 위험성이 가장 낮으며, 한정된 피부 범위의 전이 가능성이 매우 낮은 병변이기 때문이다.

표2. 실험별 Class 구성

	Class 0		Class 1		합 계
	약 호	이미지수	약 호	이미지수	
실험 1	①nv	6,705	②mel ③bkl ④bcc ⑤akiec ⑥vasc ⑦df	3,310	10,015
실험 2	①nv	6,705	②mel	1,113	7,818

(3) 실험 절차

실험의 절차는 그림1. 과 같다.

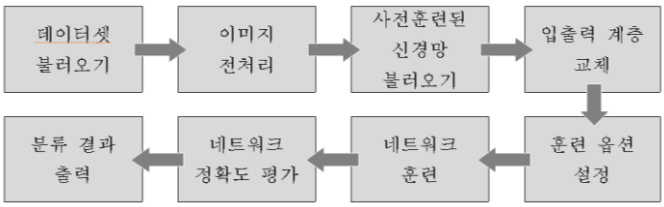
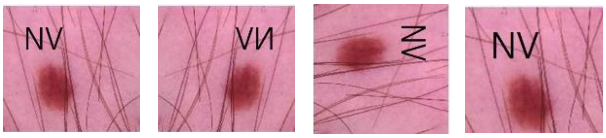


그림1. 실험절차

매틀랩으로 불러온 이미지들의 크기를 600*450*3 pixels에서 512*512*3 pixels로 조정한 후 훈련이미지 80%와 검증이미지 20%로 무작위 분리하였다. 분리된 훈련이미지는 그림2. 과 같이 데이터 증강(Data Augmentation) 처리를 하였다. 무작위 반사, 회전(±90), 크기 조정(0.5 ~1.5배) 및 편향(-30 ~ 30)을 수행하였으며 이러한 무작위 분리 및 데이터 증강을 통해 신경망이 과적합(Overfitting) 되는 것을 방지하였다.



(A) Original (B) Reflection (C) Rotation (D) Scale&Translation

그림2. 데이터 증강(Data Augmentation)

전이학습을 위해 사전훈련된 신경망(Inception-ResNet-V2)의 계층그래프를 추출하여 데이터셋의 특징이 맞게 입력계층의 이미지크기를 기존 299*299*3 pixels에서 512*512*3 pixels로 늘렸으며, AveragePooling 계층을 포함한 출력 4계층을 교체하였다.

매개변수 갱신방법으로 '모멘텀을 사용한 확률적 경사하강법'을 사용하였으며, 학습 효율을 높이기 위해 MinibatchSize를 3으로 지정하고, 최대 20 Epoch만큼 훈련을 하였다.

3. 연구 결과

제안된 모델의 성능을 평가하기 위한 성능 평가지표로써 그림3. 과 같은 계산식으로 얻어진 정확도(Accuracy)를 활용하였다.

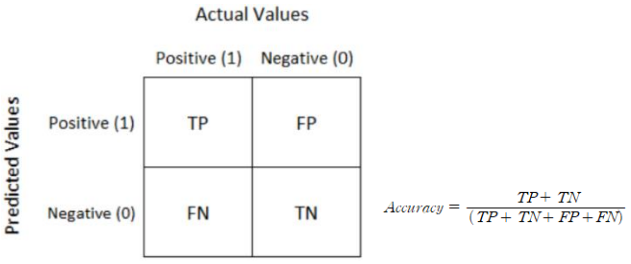
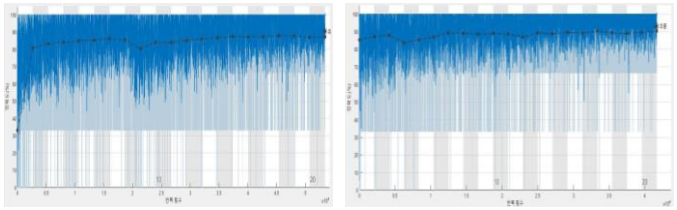


그림**3.** Confusion matrix 및 Accuracy

훈련 결과 정확도는 그림4. 와 표3. 과 같이 모두 90% 이상이 나왔으며, 멜라닌 세포 모반(nv)과 흑색종(mel)을 분류하는 실험2에서 더 높은 수치를 보였다.



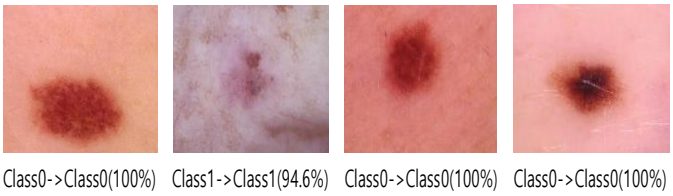
(A) 실험1 (nv vs. sd) (B) 실험2 (nv vs. mel)

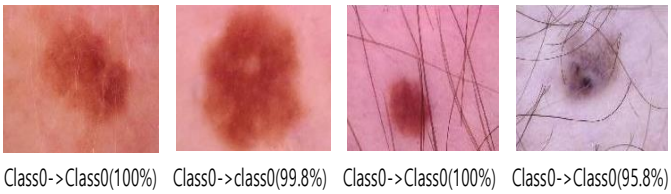
그림4.

표3. Accuracy

	ACCURACY
실험1	90.41%
실험2	93.16%

각 실험별 임의의 검증 이미지 4장을 추출하여 분류한 결과 그림5. 와 같이 모든 이미지의 Class를 정확히 분류하였으며, 정확도는 실험1에서 평균 98.6%, 실험2에서 평균 98.9%를 보였다.





(A) 실험1 (nv vs. sd) (B) 실험2 (nv vs. mel)

그림4. 검증 이미지 분류결과(실제 Class, 신경망이 분류한 Class, 정확도)

독일 하이델베르크대 의대 연구진에 의하면 의사의 흑색종 진단 정확도는 86.6%이며, 환자의 나이·성별·질병부위 등 추가 정보와 함께 더 높은 해상도의 피부 사진을 제공해도 88.9%에 그쳤다. 이 수치와 비교해 제시된 모델의 90% 이상의 정확도는 현실에서 딥러닝 기반 피부질환 식별 모델의 개발이 가능함을 보인다.

4.참고 문헌

[1] Chaturvedi S.S., Gupta K., Prasad P.S., "Skin Lesion Analyser: An Efficient Seven-Way Multi-Class Skin Cancer Classification Using MobileNet", AISC, 2020.

[2] Szegedy C., Loffe S., Vanhoucke V. & Alexander A., "Inception-v4, Inception-ResNet and the Impact of Residual Connections on Learning", AAAI, 2017.

[3] MATLAB, Image Processing Toolbox User's Guide, 2022.

[4] MATLAB, Deep Learning Toolbox User's Guide, 2022.

P-015

AlexNet 전이 학습을 사용한 Chest X-ray 영상의 COVID-19 질환 분류

이길재[1*], 이태수[1]
충북대학교 의용생체공학과[1]

Classification of COVID-19 Disease in Chest X-ray Images Using AlexNet Transfer Learning

Giljae Lee[1*], Tasooo Lee[1]
School of Biomedical Engineering, Chungbuk National University, Korea
korotkoff@nrf.re.kr

Abstract

In order to overcome the pandemic of COVID-19, academic organizations are rapidly developing techniques that could identify the infection of the coronavirus. Universities, public research institutes, pharmaceutical and biotechnology companies are working together to develop diagnostic methods, vaccines, and therapeutics, and are showing the successful results. Until now, COVID-19 is being diagnosed by computed tomography (CT)-scan test, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test, and chest X-ray test. Among these, chest X-ray test is a convenient method of screening prior to RT-PCR and CT-scan examinations, because it is the easiest and least costly method of diagnosing COVID-19. The use of artificial intelligence (AI) is expanding across industries, and AI research is being actively conducted in the medical industry. In this study, we propose a method for classifying COVID-19 disease in Chest X-Ray images by using transfer learning model of AlexNet, which is one of the earliest developed convolutional neural networks (CNNs).

1. 연구 배경

COVID-19의 팬더믹 극복을 위해 학술단체들이 코로나바이러스의 실체를 파악한 연구 내용을 신속히 배포하고 있고, 대학, 공공 연구기관, 제약 및 생명공학 회사들이 협력하여 진단 방법과 백신 개발, 치료약의 개발에 착수하여 성과를 보이고 있다**[1]**. 현재까지 COVID-19의 진단은 컴퓨터단층촬영(CT)스캔 검사와 역전사 중화효소 연쇄반응(RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) 검사 그리고 Chest X-Ray 검사로 이루어 진다[2]. Chest X-Ray 검사로 진단하는 방법은 장치가 가볍고 이동장치가 가능하다. Chest X-Ray 검사는 RT-PCR 및 CT-스캔 검사 이전에 간편하게 검사할 수 있는 방법이며 시간, 비용 면에서 가장 효율적인 검사방법이다[2]. 인공 지능(AI: Artificial Intelligence)의 이용은 산업 전반으로 확대되고 있으며, 의료 산업 분야도 AI의 연구가 활발하게 이루어 지고 있다[3]., 본 연구에서는 CNN모델인 AlexNet의 전이학습에 의한 Chest X-Ray 영상의 COVID-19 질환을 분류하는 방법을 제안한다.

2.연구 방법

"COVIDGR Dataset"는 COVID-19 진단을 지원하기 위해 스페인의 방사선 전문의와 함께 구축한 Dataset로 본 연구에서는 COVIDGR Dataset의 영상을 실험에 사용하였다[4]. CNN 모델은 특징 추출을 하는 합성곱(Convolution), Pooling 부분과 추출한 특징을 결합하고 분류하는 부분으로 구분된다[5].

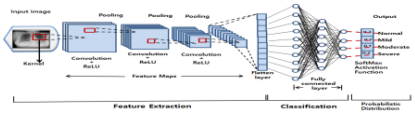


그림 1. CNN model

그림 1은 CNN의 개념을 그림으로 나타낸 것이다. CNN기반의 AlexNet은 다양한 영상을 대표하는 특징을 학습했다. 사전 훈련된 AlexNet을 새로운 작업을 수행하기 위하여 미세한 부분을 조정하는 것을 전이학습이라 한다. 전이 학습으로 신경망을 미세 조정하는 것은 무작위로 초기화된 가중치를 사용하여 신경망을 처음부터 훈련시키는 것보다 훨씬 더 빠르고 간편하다. 학습된 특징을 보다 적은 개수의 훈련 영상을 사용하여 새로운 작업으로 빠르게 전이할 수 있기 때문이다[6].

전이 학습은 딥러닝 응용 분야에서 널리 사용된다[6]. 전이학습에 의한 AlexNet은 영상을 입력 받아 레이블과 각 영상 범주의 확률을 출력한다.

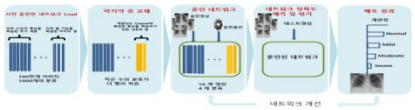


그림 2. 전이학습에 의한 AlexNet

3. 실험 및 결과

(1) Data Upload

영상압축을 풀고 데이터저장소로 불러온다.Image- Datastore는 폴더 이름을 기준으로 영상에 자동으로 레이블을 지정하고 데이터를 ImageDatastore 객체로 저장한다.

```
unzip('C:₩MATLAB₩COVIDGR_Dataset.zip');
imds = imageDatastore('C:₩MATLAB₩COVIDGR_Dataset.zip',
'IncludeSubfolders',true,'LabelSource','foldernames');
```

데이터를 훈련 데이터 세트와 검증 데이터 세트로 나눈다. splitEachLabel 은 images 데이터저장소를 2개의 새로운 데이터저장소로 분할한다.

```
[imdsTrain,imdsValidation] = splitEachLabel(imds,0.7,'randomized');
```

샘플영상을 표시한다.

```
numTrainImages = numel(imdsTrain.Labels);
idx = randperm(numTrainImages,16); figure
for i = 1:16 subplot(4,4,i)
I = readimage(imdsTrain,idx(i));imshow(I) end
```

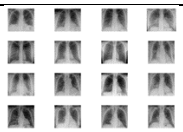


그림 3. Chest X-ray 입력 영상

(2) 사전 훈련된 신경망 불러오기

사전 훈련된 AlexNet 신경망을 불러온다. AnalyzeNetwork를 사용하여 신경망에 대한 대화형 방식 시각화와 신경망 계층에 대한 상세한 정보를 표시한다.

```
net = alexnet; analyzeNetwork(net)
```

(3) 마지막 계층 바꾸기

사전 훈련된 신경망에서 마지막 3개를 제외한 모든 계층을 추출한다.

```
layersTransfer = net.Layers(1:end-3);
```

새로운 계층에서 학습이 빠르게 이루어지도록 하려면 완전 연결계층의 WeightLearnRateFactor 값과 BiasLearnRateFactor 값을 높인다.

```
numClasses = numel(categories(imdsTrain.Labels)) numClasses = 5
layers =
[layersTransferfullyConnectedLayer(numClasses,'WeightLearnRateFactor',20,'BiasLearnRateFactor',20) softmaxLayer
classificationLayer];
```

(4) 신경망 훈련시키기

증대 영상 데이터저장소를 사용하여 훈련 영상의 크기를 자동으로 조정한다. 세로 축을 따라 훈련 영상을 무작위로 뒤집고, 최대 30개의 픽셀을 가로와 세로 방향으로 무작위로 평행 이동한다. 데이터 증대는 신경망이 과적합되는 것을 방지하고 훈련 영상의 정확한 세부 정보가 기억되지 않도록 하는 데 도움이 된다.

```
pixelRange = [-30 30]; imageAugmenter =
imageDataAugmenter('RandXReflection',true,'RandXTranslation',pixelRange,'RandYTranslation',pixelRange); augimdsTrain =
augmentedImageDatastore(inputSize(1:2),imdsTrain,'DataAugmentation',imageAugmenter);
```

전이 학습을 수행할 때는 많은 횟수의 Epoch 에 대해 훈련을 진행하지 않아도 된다. Epoch 1회는 전체 훈련 데이터 세트에 대한 하나의 완전한 훈련 주기를 의미한다. 미니 배치 크기와 검증 데이터를 지정한다.훈련 중에 ValidationFrequency 번의 반복마다 신경망이 검증된다.

```
options = trainingOptions('sgdm','MiniBatchSize',10,
'MaxEpochs',6,'InitialLearnRate',1e-4,'Shuffle','every-epoch','ValidationData',augimdsValidation,'ValidationFrequency',3,'Verbose',false,'Plots','training-progress');
```

전이된 계층과 새로운 계층으로 구성된 신경망을 훈련시킨다. trainingOptions의 'ExecutionEnvironment' 이름-값 쌍 인수를 사용하여 실행 환경을 지정할 수도 있다.

```
netTransfer = trainNetwork(augimdsTrain,layers,options);
```

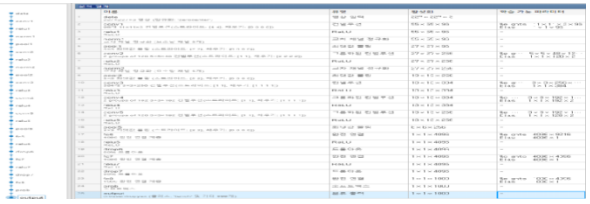


그림 4. 분석결과

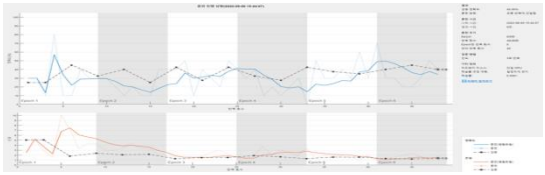


그림 5 훈련진행상황

(5) 검증 영상 분류하기

미세 조정한 신경망을 사용하여 검증 영상을 분류한다

```
[YPred,scores] = classify(netTransfer,augimdsValidation);
```

4개의 질병명으로 검증 영상을 예측된 레이블과 함께 표시한다.

```
idx = randperm(numel(imdsValidation.Files),4); figure
for i = 1:4
subplot(2,2,i)
I = readimage(imdsValidation,idx(i));
imshow(I) label = YPred(idx(i)); title(string(label)); end
```



그림 6. Chest X-Ray 영상분류 결과

검증 세트에 대한 분류 정확도를 계산한다. 정확도는 신경망이 올바르게 예측하는 레이블의 비율이다.

```
YValidation=imdsValidation.Labels;accuracy=mean(YPred==YValidation) accuracy=1
```

4. 참고 문헌

[1] Giljae Lee, Gyehwan Jin, et al., “Spatial Frequency Analysis by DWT of CXR in the COVIDGR Dataset”, j Med Imaging(ScholarGen) Volume 4(2021) 01, pp. 25-32. doi.org/10.31916./sjmi2021-01-03

[2] Elmehdi Benmalek, Jamal Elmhamdi, et al., “Comparing CT scan and chest X-ray imaging for COVID-19 diagnosis", Biomedical Engineering Advanves, Vol. 1, 100003, 2021, doi.org/10.1016/j.bea.2021.100003

[3] Emre Pakdemirli, Urszula Wegner, “Artificial Intelligence in Various Medical Fields With Emphasis on Radiology: Syayistical Evaluation of the Literature”, Cureus 12(10): e10961. doi:10.7759/cureus.10961

[4] Gil-Jae Lee, Tae-Soo Lee, “Trends in the Use of Artificial Intelligence in Medical Image Analysis”, J. Korean Soc. Radiol., Vol. 16, No. 4, pp. 453-462, 2022

[5] Jiuxiang Gua, Zhenhua Wang, et al., “Recent Advances in Convolutional Neural Networks”, Pattern Recognition, Vol. 77, PP. 354-377, 2018 doi.org/10.1016/j.patcog.2017.10.013

[6] Monirul Islam, Belal Hossain, et al., “CNN Based on Transfer Learning Models Using Data Augmentation and Transformation for Detection of Concrete Crack”, Algorithms, 15, 287. 2022. doi.org/10.3390/a15080287

P-016

상처 확대 영상을 이용한 딥러닝 모델의 성능 개선

강현영[1], 강승영[1], 장승현[1], 오병호[2*] ,양세정[1*]

연세대학교 의공학과[1], 연세대학교 의과대학 피부과[2]

Performance Improvement of Deep Learning model Using Localized Wound Crop Dataset

Hyeonyoung Kang[1], Seungyoung Kang[1], Seunghyun Jang[1], ByungHo Oh[2*],Sejung Yang[1*]

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

sonya23@yonsei.ac.kr, *syang@yonsei.ac.kr, *obh505@gmail.com

Abstract

Traditional wound diagnosis have been diagnosed and prescribed by the naked eye of an expert. Therefore, wound diagnosis rely heavily on the experts' proficiency. With the development of segmentation algorithms, it could be applied to wound datasets and used as an auxiliary tool for diagnosis. However, there have been still a limitation that the accuracy was not very high. Poor results relate to the attribute of the wound data. The wound data do not have clear feature points and there is no clear edge difference with the background. Therefore, this study aims to improve the accuracy of segmentation model. The model used in the study is U-net, we conduct experiments on optimizer and learning rate optimized for the data and the model used in the study. Furthermore, it reduced the learning burden of the model by expanding only the wound part from original dataset. As a result, the accuracy was 89% for Dice coefficients compared to the previous model, it showed an improvement of about 9%p.

1. 연구 배경

상처는 일상생활에서 가장 흔히 경험하는 외상이다. 상처를 간과해 정확한 진단과 적절한 치료를 받지 않을 경우 치명상으로 이어질 수 있다. 상처는 전통적으로 전문가의 육안에 의해서 진단 및 처방 되어왔다. 이러한 전통적인 방법은 전문가의 숙련도에 지나치게 의존적이며, 상처 치료 기간동안 지속해서 병원에 방문해야 하므로 환자의 시간과 노력이 많이 필요하게 된다. 상처진단에 상처분할 알고리즘을 적용해 상처 면적을 정량적인 수치로 나타내어 치료의 보조적인 수단으로 활용하게 된다면 환자들의 불편함 및 번거로움을 줄일 수 있을 것으로 예상된다.

이러한 기대감에 발맞추어 최근 영상처리와 딥러닝 기술을 접목해 자동적인 상처 분할 알고리즘이 많이 개발되고 있다. 하지만, 현재까지의 상처 딥러닝 연구에서 정확도가 여전히 높지 않다는 한계가 존재한다. 이에 대한 원인은 상처 영상 자체의 특징과 연관 있는데, 상처영상은 상대적으로 영상의 배경이 되는 피부와 객체인 상처의 경계와 특징이 뚜렷하지 않아 학습 자체에서의 어려움을 겪는다.

이번 연구의 목표는 상처 영상 추출에서의 정확도를 높이는 것이다. 이를 위해, 사용한 모델인 Unet과 상처 데이터셋에 가장 적합한 파라미터를 찾기 위해 다양한 실험을 진행했다. 또한, 데이터셋을 자체 개발한 GUI 프로그램을 통해 재검토했으며, 추후 기존 데이터셋에서 상처 영역만을 확대한 데이터셋을 사용해 모델의 학습 부담을 줄여보고자 하였다.

2.연구방법

2-1) 데이터셋

2-1-1) 원본 영상

데이터셋은 자체 데이터셋과 당뇨병성 족궤양 데이터셋(Diabetic Foot Ulcer Challenge Dataset)을 합쳐 제작했다.

먼저 위 데이터는 신촌 세브란스 피부과와 협력하여 2016-2018년도에 걸쳐 30명의 환자들의 상처 추이를 칼라 패치와 함께 촬영하였다. 칼라패치는 상처의 색,크기를 측정하는 기준으로서의 역할을 한다. 당뇨병성 족궤양 데이터셋은 The Medical Image Computing and Computer Assisted Invention Society (MICCAI) 주최한 'The Diabetic Foot Ulcers Grand Challenge 2020'로부터 제공받았다. 총 914장을 훈련 데이터로 총 298장을 검증 데이터로 사용하였다.

2-1-2) 상처 영역 확대 영상

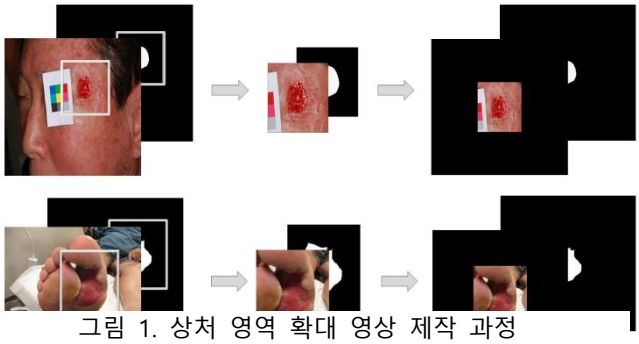


그림 1. 상처 영역 확대 영상 제작 과정
(A) 데이터 셋 원본 영상
(B) 상처 확대 영상
(C) 512x512로 재구성한 영상

이진 영상 라벨링 함수를 이용해 정답영상에서 상처부분을 객체로 하여 상처 수, 중심 너비, 높이 등을 얻을 수 있다. 상처의 중심으로부터 상하좌우 여분과 함께 저장해 상처만을 확대한 영상들을 제작하였다. 하나의 영상에 상처가 여러 개일 경우 각각 다른 영상으로 저장을 하였다.

상처 부분만을 확대한 영상의 크기는 상처 크기에 의존적이므로 동일하지 않다. 딥러닝 모델의 입력영상은 일정하게 만들어주기 위해 512와 상처 확대 영상 (B)의 너비, 높이의 차이만큼 (B)의 상하, 좌우에 0을 대입해 모든 영상의 크기를 일정하도록 했다.

2-2) 모델 및 파라미터

Unet[1]은 영상 전체를 한 필터 단위씩 학습하는 기존의 방법을 극복해 영상을 패치 단위로 잘라 학습을 해 시간 효율을 높였으며 지역 정보 학습과 전체적인 학습 정보를 공유해 정확한 분할을 해 최근 의료 영상 분야에서 자주 쓰이는 모델이다.

실험에 사용한 옵티마이저는 가장 기본적인 옵티마이저인 Stochastic Gradient Descent(SGD)[2]와 이에 학습률 변화와 momentum을 추가한 Adaptive Moment Estimation (ADam)을 사용했다.

추출에서의 가장 고질적인 문제인 과적합 문제를 방지하기 위해 가중치 값이 지나치게 커지지 않게끔 정규화 시켜주는 평균값을 취해주는 L2 규제 수식을 추가했다.

3. 연구 결과

3-1) Dice score

Dice score은 분할 분야에서 영상이미지의 정답과 예측 값 간의 유사도를 알기 위해 사용되는 지표로 다음과 같은 수식에 의해 계산된다.

$$Dice = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|} = \frac{2 \times TP}{(TP + FP) + (TP + FN)}$$

X: Output Y: Result

3-2) 손실함수

손실함수로는 Dice loss(1-Dicescore)값과 Binary cross entropy 값인 BCE 값의 평균으로 사용하였다.

$$L_{BCE} = -\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(Y_i \cdot \log \hat{Y}_i + (1 - Y_i) \cdot \log (1 - \hat{Y}_i))$$

Y: output Y^: Result

3-3) 연구 결과

	Dataset	Optim Sched	Epoch	Dicescore	Loss
(1)	원본영상	Sgd	300	0.8	0.15
(2)	원본영상	AdamW	150	0.81	0.05
(3)	원본영상	AdamW Cosine	**125**	0.80	0.05
(4)	상처확대	AdamW Cosine	180	**0.89**	0.04

표1. 옵티마이저와 스케줄러에 따른 결과

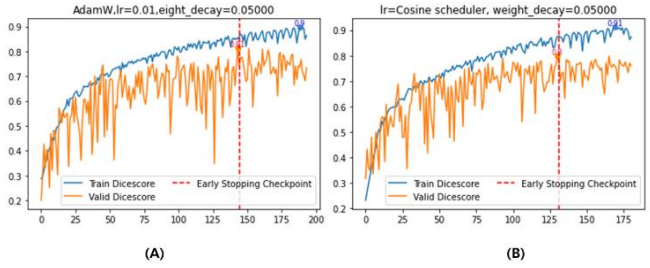


그림2. 스케줄러에 따른 학습 과정 차이
(A) 코사인 스케줄러를 사용하지 않음 학습률=0.01
(B) 코사인 스케줄러를 사용함

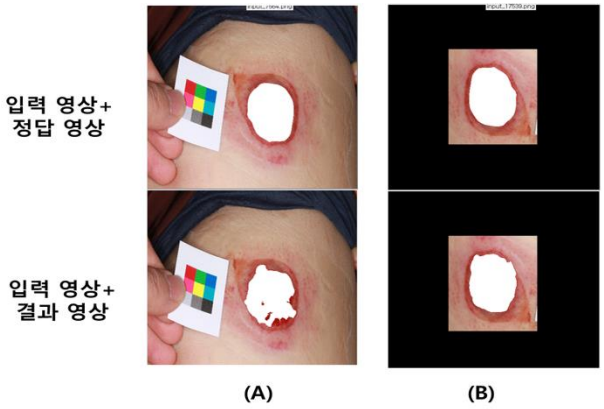


그림3. 상처 영역 확대 영상과 원본 영상 결과 비교
(A) 원본 영상+ AdamW 옵티마이저 사용
(B) 상처 영역 확대 영상+ AdamW 옵티마이저 사용

표1을 통해 Unet 모델에 Adamw 옵티마이저 Cosine 스케줄러를 사용했을 때(3)가 가장 성능이 높았음을 알 수 있다. 또한, 상처 부분만을 자른 영상을 재구성해서 데이터셋을 사용했을 때(4)가 그렇지 않을 때(3)에 비해 정확도가 높다. 이는 상처부분만을 확대해서 데이터셋을 구성했을 때 모델의 학습 부담을 줄여 학습 성능을 증가시켰다고 해석할 수 있다.

표1에서 코사인 스케줄러에 따른 Dicescore 값의 정량적으로 유의미한 차이는 없으나, 그림2는 코사인 스케줄러를 사용했을 때 학습성장 속도가 더 안정적이며, 시간 효율적이라는 것을 보여준다.

그림3은 같은 동일한 상처영역에 따른 다른 옵티마이저와 데이터 셋을 사용했을 때 상처 영역만을 재구성한 영상과 AdamW 옵티마이저를 사용했을 때(C) 분할 성능이 가장 높았음을 확인할 수 있다.

현재 연구에서는 간단한 이진 영상 알고리즘을 이용해 상처 영역을 확대해냈는데 추후 연구에서는 이를 객체 검출을 하는 딥러닝 모델을 사용해 검출한 후 분할해 연구를 발전시킬 예정이다.

또한 Unet 모델에 False negative를 줄이기 위한 목적으로 Classification-guided module(CGM)을 추가한 Unet3+ 모델로도 해당 데이터셋을 적용해 볼 예정이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2C2091160)

5.참고 문헌

[1] Ronneberger, Olaf, Philipp Fischer, and Thomas Brox. "U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation." *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*. Springer, Cham, 2015.

[2] Bottou, Léon. *"Large-scale machine learning with stochastic gradient descent."* Proceedings of COMPSTAT'2010. Physica-Verlag HD, 2010. 177-186.

[3] Kingma, Diederik P., and Jimmy Ba. "Adam: A method for stochastic optimization." *arXiv preprint arXiv:1412.6980* (2014).

P-017

자세 추정 알고리즘을 이용한 관절 궤적 기반의 행동 인식: 물리치료학적 접근을 위한 선결 연구

서경덕, 류지승, 강현영, 양세정

연세 대학교 의공학과

Activity Recognition Based on Joint Trajectory Using Pose Estimation Algorithm: A Preliminary Study for Physical Therapy Approach

Kyungdeok Seo, Jiseung Ryu Hyunyoung Kang, Sejung Yang

Department Of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

rud395@yonsei.ac.kr, syang@yonsei.ac kr

Abstract

As a technology for quantitatively measuring human movements, pose estimation algorithms are being actively studied. Application problems using pose estimation algorithms are Often replaced by classification problems, especially those using Joint trajectories, which are usually solved by imaging trajectories and inputting them into CNN models. However, these methods can lead to a loss of long-term time series information, and may mis-learn the model depending on the preprocessing method. Therefore, in this study, the CNN-LSTM model is used to maximize the characteristics of activity by inputting time series data as it is without loss of information. The model was evaluated by repeating 10-fold Cross Validation to verify the 95% confidence interval and the Confusion Matrix of the verification dataset. All indicators achieved about 99%, confirming that the CNN-LSTM model distinguishes all motions well with only simple joint trajectories.

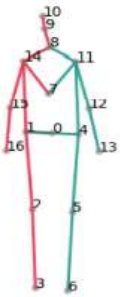
1. 연구 배경

인간의 움직임을 정량적으로 측정하는 것은 여러 분야에 걸쳐 중요한 과제로써 다뤄져 왔다. 예를 들어 물리치료사는 이동성 및 통증을 평가하기 위해 환자의 보행 속도 및 하제의 각도를 측정하며, 청각 장애인들의 의사소통을 위해 다른 사람들의 움직임을 해석하거나 감정 상태에 대해 추론하기도 한다. 이를 위한 기술로 자세 추정 알고리즘이 계속해서 연구되고 있다. 자세 추정 알고리즘은 컴퓨터 비전 기술을 이용하여 일반적인 촬영기기를 통해 기록 가능한 간단한 영상에서 신세의 주요 관절을 식별하는 기술이다. 이는 대부분의 환경에서 시간적, 경제적 비용을 최소화함과 동시에 높은 정확도로 전신의 운동을 측정할 수 있다. [1] 자세 추정 알고리즘은 현재 행동 인식, 수화 번역 등 계속해서 분야가 확대되고 있다. 이러한 응용 문제들은 종종 분류 문제로 치환하여 해결할 수 있다. 분류 문제는 딥러닝 알고리즘을 이용해 입력 데이터가 어떤 레이블을 가지는지 추론하는 문제이다. 의료계에서는 질환의 유무, 통증의 유무 등의 데이터를 이용해 환자와 정상인을 구분하는 문제가 연구주제로서 활발히 다뤄지고 있다. 특히 관절의 궤적을 이용하는 분류 문제는 흔히 궤적을 영상화하여 CNN 모델에 입력함으로써 해결하는 것이 보편적이다.

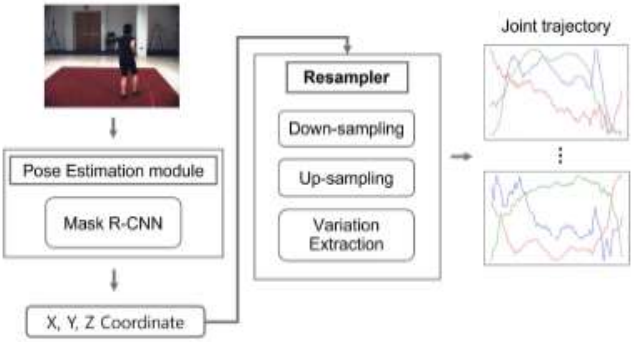
그러나 이러한 방법은 장기적인 시계일 정보의 손실을 가져올 수 있으며, 전처리 방법에 따라 모델을 잘못 학습시킬 수도 있다. 따라서 본 연구에서는 시계열 데이터의 정보 손실 없이 그대로 입력하여 최대한 동작의 특징을 살리는 방법을 제시하고자 한다. 한편 시계일 예측 문제에 주로 활용되는 LSTM 계층은 안정적인 추세와 단조로운 변화를 보이는 데이터를 입력할 경우엔 유용하지만 다양하고 급격한 변화를 보이는 데이터에는 적합하지 않다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 LSTM 계층에 의존하지 않고 여러 알고리즘을 결합한 모델에 대한 연구가 성과를 보이고 있다. [5] 사용하는 데이터는 두 개의 오픈소스 동영상 데이터셋, Human3.6M과 HumanEva이다. 각 데이터셋의 동작이 서로 거의 겹치지 않으며, 영상 구성과 촬영 환경이 다르므로 각각 다른 알고리즘에 분리하여 입력했다. 이번 연구에서는 Human3.6M을 자세 추정 알고리즘의 데이터셋으로, HumanEva를 분류 알고리즘의 데이터셋으로 이용했다.

2.연구 방법

이번 연구에서는 자세 추정 분야에서 Backbone으로 주로 사용되는 Mask R-CNN 모델을 자세 추정 모델로서 사용했다. [4] Human3.6M을 이용해 사전훈련된 자세 추정 모델을 통해 HumanEva의 관절 궤적을 주



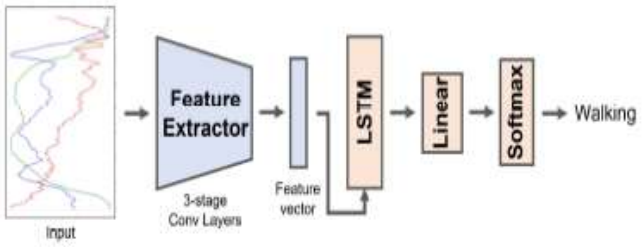
<그림1. CMU Mocap 데이터셋 관절 Annotation>



<그림2. 관절 궤적 추출 알고리즘 모식도>

출한 후 분류 모델에 입력하기 위해 샘플링했다. 이때, 주출된 데이터는 프레임당 17개 관절의 3자원 좌표이며, 각 영상의 길이가 전부 다르므로 모든 영상의 평균 길이로 리샘플링하였다. 이때 각 관절의 위치 좌표가 모두 다르므로 분류 모델에 입력되는 데이터는 관절 좌표의 변화량으로 제한했다. 관절의 위치는 CMU Mocap 데이터入겟의 관절 Annotation을 참고했다.

분류 모델 입력 데이터는 증 245개의 평균 950 프레임 영상에서 주출되었으며, 51개의 feature로 구성된! 시계일 데이터이다. 따라서 LSTM 모델을 사용하는데, 앞서 서술한대로 LSTM 모델의 문제점을 보완하고자 Convolutional 계층을 추가한 CNN-LSTM 모델을 구성했다. CNN-LSTM 모델은 그림3.에서 볼 수 있듯이 영상의 프레임별로 얻을 수 있는 모든 관절 궤적의 누적 값을 3 stage의 Convolutional 계층에 입력하여 중요한 feature vector를 추출 및 압축하고 이를 LSTM 계층에 입력하여 전체 프레임의 정보를 Linear 계층까지 전달하여 입력된 관절 궤적이 어떤 행동을 의미하는지 분류한다. [5] 각 계층의 개수는 실험을 통해 결정하였는데, LSTM 계층의 개수는 분류 결과에 영향을 미치지 않으며, Convolutional 계층이 증가하면 오히려 정확도가 떨어지는 것을 확인했다.

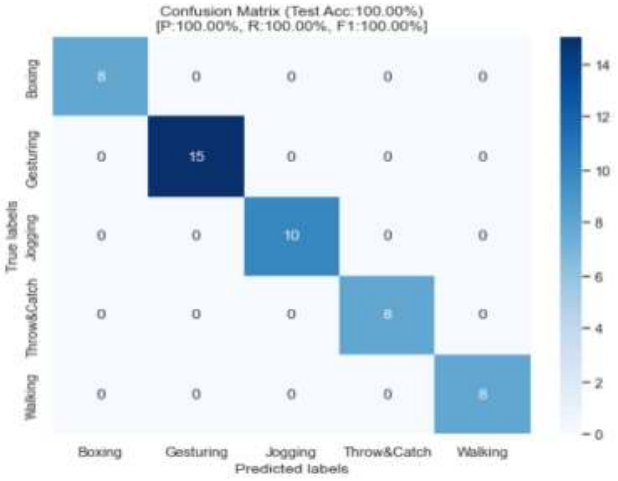


<그림3. CNN-LSTM 모델 모식도>

3. 연구 결과

HumanEva 데이터셋은 6개 동작으로 구성되어 있는데, 여기서 여러 동작이 혼합된! Combo 레이블은 다른 레이블 분류에 방해가 될 수 있으므로 배제하였다 [3]. 또 하 Combo를 제외한 모든 동작은 같은 비율로 구성되어 있다 .즉, 모델은 걷기, 달리기, 복싱, 손짓, 던지고 받기의 5가지 동작을 정확히 분류하는 것을 목표로 학습된다. 이때 196명의 영상을 학습에, 49명의 영상을 평가에 사용하였으며, 학습 및 평가 데이터셋은 무작위로 선정했다. 분류에 쓰이는 데이터의 수가 적으므로 충분한 검증을 위해 10-fold Cross Validation을 진행했다. 10-fold Cross Validation은 학습 데이터셋을 10등분하여 90%는 학습에, 나머지 10%는 검증에 사용함으로써 적은 데이터入겟을 사용할 때 신뢰도를 높이는 방법이다. 이번 연구에서는 Cross Validation을 100번 반복하여 950/0 신뢰구간과 검증 데이터셋의 Confusion Matrix를 확인함으로써 모델을 평가하였다. 이때 모든 반복실험에서 쓰이는 학습, 검증 데이터入넷은 랜덤으로 샘플링하였다 한 번의 Cross Validation에서 Epoch은 60, 다중 분류 문제이므로 Loss function은 Cross Entropy function을 사용했다.

그림4.는 반복 실험 중 하나의 분류 결과이고, 표1.은 반복 실험 종료 계산한 각 성능 지표의 950/0 신뢰구간이다. 모든 지표가 약 99%를 달성하여 CNN-LSTM 모델이 단순한 관절 궤적만으로 모든 동작을 잘 구분한다는 것을 확인했다. 걷기와 손짓의 경우



<그림4. 검증 결과 Confusion Matrix>

서로 크게 다른 궤적을 보이므로 분류 정확도가 높을

	Accuracy	Precision	Recall	F1 Score
95% CI	99.04±0.27	99.02±0.29	99.07±0.27	98.98±0.32

<표1. 100회 반복 실험 결과 95% 신뢰구간>

것으로 예상하였으나 걷기와 달리기, 복싱과 손짓은 궤적 상에서 서로 유사한 분포를 보였음에도 불구하고 정확히 분류하여 영상에서 주출한 관절 궤적이 동작 인식에서 유의미한 역할을 한다I-느 人크거 으 검증했다 .이는 스마트폰과 같은 일반적인 촬영기기를 통해 근골격계 손상 예방, 환자의 운동 능력 평가 등을 포함하여 인제에 대한 전반적인 진단 및 평가가 가능하며, 물리치료학, 언어병리학, 공학 등의 학제간 관점을 관통하는 여러 문제를 해결할 수 있음을 시사한다.

4. Acknowledgements 이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022RIA2C2091160)

5. 참고 문헌

[1] M. Andriluka, L. Pishchulin, P. Gehler and B. Schiele, "2D Human Pose Estimation: New Benchmark and State of the Art Analysis," 2이4 IEEE Conference 이1 Computer Vision and Pattern Recognition, 2014, pp. 3686-3693

[2] Catalin lonescu, Dragos Papava, Vlad Olaru and Cristian Sminchisescu, Human3.6M: Large Scale Datasets and Predictive Methods for 3D Human Sensing in Natural Environments, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 36, No. 7, July 2014

[3] L. Sigal, A. Balan and M. J. Black. HumanEva: Synchronized Video and Motion Capture Dataset and Baseline Algorithm for Evaluation of Articulated Human Motion, In International Journal of Computer Vision, Vol. 87 (1-2), 2010.

[4] K. He, G. Gkioxari, P. Dollår and R. Girshick, "Mask RCNN," 2017 IEEE International Conference on Computer Vision (lccv), 2017, pp. 2980-2988

[5] T. N. Sainath, O. Vinyals, A. Senior and H. Sak,"Convolutional, Long Short-Term Memory, fully connected Deep Neural Networks, " 2015 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP), 2015, pp. 4580-4584

P-018

Multi stage deep reinforcement learning for Automatic three-dimensional cephalometric landmark detection

Sung Ho Kang[1]*, Kiwan Jeon[1], Sang-Hoon Kang[2], and Sang-Hwy Lee[3]
[1] Division of Medical Mathematics, National Institute of Mathematical Science, Daejeon, Korea.
[2] Department of Oral and Maxillofacial Surgery, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea
[3] Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Oral Science Research Center, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Korea
*runits@nims.re.kr

Abstract

The lengthy time needed for manual landmarking has delayed the widespread adoption of three-dimensional (3D) cephalometry. We here propose an automatic 3D cephalometric annotation system based on multi-stage deep reinforcement learning (DRL) and volume-rendered imaging. This system considers geometrical characteristics of landmarks and simulates the sequential decision process underlying human professional landmarking patterns. In particular, for a small number of medical data, the performance was improved through data augmentation through camera movement in the rendering view system. This system clearly shows sufficient detection accuracy and stability for direct clinical applications, with a low level of detection error and low inter-individual variation in normal control (1.63 ± 1.35 mm). Our system, moreover, requires no additional steps of segmentation and 3D mesh-object construction for landmark detection. We believe these system features will enable fast-track cephalometric analysis and planning and expect it to achieve greater accuracy as larger CT datasets become available for training and testing.

Introduction

Cephalometry using 3D computerized tomography (CT) images for craniofacial morphometry has been applied in various medical and biological fields[1]. Recent scientific and technological developments have prompted the rapid introduction of 3D cephalometry due to its advantages with respect to accurate anatomical identification and complex structural evaluation. Despite these remarkable advantages, the considerable time and expertise needed for manual landmarking on 3D data has posed a major obstacle to widespread adoption of 3D cephalometry. We assumed that the spatial localization task in 3D cephalometric landmark detection can be formulated as a Markov decision process, which is a sequential decision-making process in a stochastic environment. We considered DRL, known for being a model-free algorithm, for solving this 3D localization issue and hypothesized that we could let the DRL agent learn the optimal navigation paths in the representation of 2D projected images from 3D volume data for cephalometric landmarking. DRL performs prediction through sequential dynamic interaction with the environment.

Methods

General scheme

3D landmarking is performed after generating a 3D mesh object (e.g. STL) through segmentation usually. Because segmentation is also time-consuming, it is a stumbling block in performing initial 3D cephalometry. Since our proposed method does not require a 3D mesh object through segmentation, it may be useful for initial cephalometry or post-op diagnosis. We aimed to overcome these obstacles by introducing a novel RL-based approach for fully automatic cephalometry from 3D volumetric CT data. To reduce the dimension of 3D data, we use volume rendering techniques to generate a 2D projection image. Visualization of 3D medical data through volume rendering helps to recognize anatomical landmarks more clearly. We use reinforcement learning (RL) to approximate the solution of this sequential decision making process[2,3]. Our RL agent follows a multi-step search strategy in coarse-to-fine resolution. By Sequentially decision process, our agent learn to navigate in an environment towards the target landmark using 4-directional actions in 2D image domain. The purpose of this study was to develop and evaluate the accuracy of our new model system, which uses a Deep Q-Network(DQN) based architecture to locate 3D cephalometric landmarks on the craniofacial skeletal structure[3]. Figure 1 show schematic diagram of the proposed 3D cephalometric landmark annotation framework.

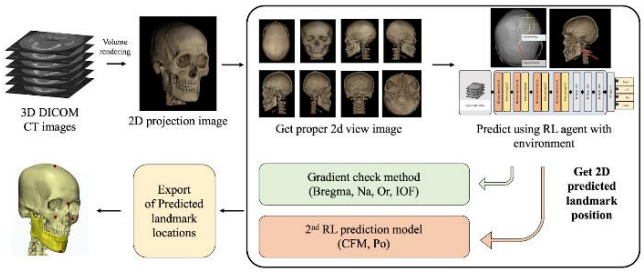


Figure 1. Schematic diagram of the proposed 3D cephalometric landmark annotation framework.

Construction of projected image data sets

Volume rendering is a technique for visualizing a 3D spatial dimension of a sampled function by calculating a 2D projection of a color translucent volume. 2D projection image was acquired by the ray-casting method, and the transparency transfer function was used as the bone setting. 2D image was obtained by adjusting the view according to each landmark. The anatomical view and 2d projection image used in this study was adjusted according to the landmark point. For example, Bregma points are most clearly seen in the Superior View, so

the data set to be used in the model that finds the Bregma points consists of data in the Superior view. In order to find the landmark that can be seen on the cut surface, pre-processing was performed through transparent processing on the area of the voxel that was not interested. needed. The obtained image constructs a dataset by labeling the anatomical landmark reference point with the pixel location of the corresponding image view domain. The views used in this study were Superior, Superior cut, Anterior, Anterior cut, Posterior cut, Right, Left, Inferior cut, Right middle cut, Left middle cut. The middle cut means the view that is seen after transparently processing the middle part of the voxel in the corresponding view. A cut view without a middle means a view that is viewed after being transparent in the part viewed through the parameter to be transparent. The data set is constructed by using the image pixel location corresponding to the landmark location in the view image (512x512) determined for each landmark. Then, the RGB color image is converted to grey. In each rendering view, data augmentation is performed by adjusting the roll, elevation, and azimuth of the camera view. The multi-stage DRL for 3D point construction is shown in Figure 2.

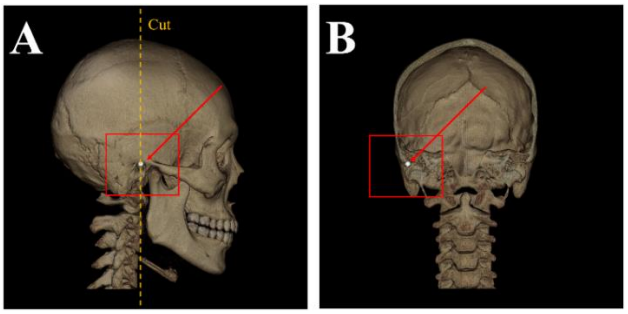


Figure 2. multi-stage DRL prediction procedure for right Po points. (A): predicting a right Po point in the right view (red arrow) and create a cut view based on the y-axis. Determine y-point. (B): predicting a right Po point (red arrow) in the anterior cut view based on the y point found in A. Determine x-, z-points.

Results

Our system was applied to human normal control (N=8) as well as consecutive clinical cases (N=65) who visited the maxillofacial clinics of one of authors. 3D coordinate values of landmarks determined by human experts and the experimental values obtained by our proposed method were independently produced and compared in terms of 3D mean distance between them. The predicted coordinate values for all landmarks were calculated by the developed algorithms and distances between referenced and predicted coordinate values were measured in the x-, y-, and z-axis as well as in 3D distance. Table 1 shows the mean distance (with standard deviation) between the values. Total number of experimental case (n=73), normal control (8) and clinical cases (65; developmental facial deformity(53), and congenital facial deformity(12)). Total number of landmarks 69 (including skeletal and dental points). Figure 3 shows landmark prediction results from the test group.

Table 1. Landmark detection accuracy by status (unit mm)

Subjects	Cases	Accuracy	IQR
Normal control	8	1.63±1.35	1.44
Developmental facial deformity	53	1.69±2.35	1.57
Congenital facial deformity	12	4.28±7.10	3.24

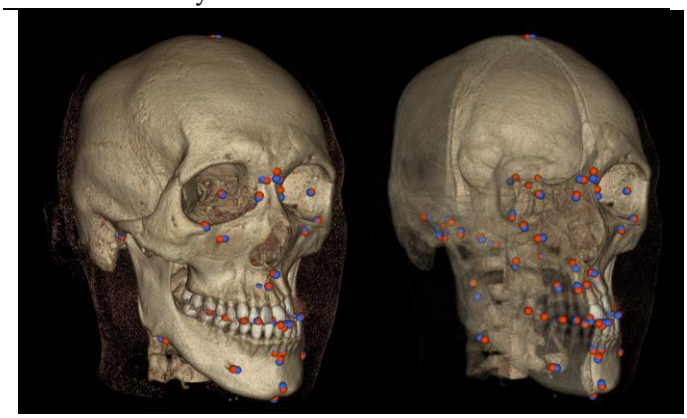


Figure 3. landmark prediction results (blue: prediction points, red: reference points)

Discussion

In this paper, we proposed multi-staged automatic 3D cephalometric landmark annotation using RL in volume projection images. The landmarks found with the proposed method showed sufficient accuracy for clinical use. In particular, even in the case of manual annotation by experts, it showed high performance even in landmarks where errors can occur frequently. Our protocol allows expert level intuitive landmark localization. Even if you don't accept it as the final result, it can immediately help guide the operator to the approximate position and image setting for 3D cephalometry. We can expect to find more diverse landmarks using 2D projection images using various view configurations and transparency preprocessing. In addition, this method can be used as an initial method for calibrating the head orientation, and is expected to be used for subsequent automatic landmarking annotation. In particular, it is expected that our method will be applied to CBCT, which is frequently used in the field of dentistry. In the future, it is expected to show accurate performance through more data in the dentistry field.

Acknowledgements

This research was supported by a grant from the Korea Health Technology R&D Project, funded by the Ministry of Health & Welfare (grant number HI20C0127) and National Institute for Mathematical Sciences (NIMS) grant funded by the Korean government (No. NIMS-B22920000).

References

1. Byrum, A. G. Evaluation of anterior-posterior and vertical skeletal change vs. dental change in rapid palatal expansion cases as studied by lateral cephalograms. *American Journal of Orthodontics* **60**, 419 (1971).
2. Sutton, R. S. & Barto, A. G. *Reinforcement learning: an introduction, 2nd Ed.* MIT press, (2018).
3. Mnih, V. *et al.* Human-level control through deep reinforcement learning. *Nature* **518**, 529-533 (2015).

P-019

뇌졸중 동물 모델의 손상된 근육 분할 및 분류 평가 연구

원혜연[1], 김수복[2], 김은빈[2], 장상훈[3], 안지현[4], 이언석[1,2*]

순천향대학교 의료IT공학과[1], 순천향대학교 일반대학원 소프트웨어융합학과[2],

한국교통대학교 물리치료학과[3], 영산대학교 물리치료학과[4]

A Study Evaluation Using Segmentation and Classification of Damaged Muscle in Stroke Animal Models

Hyeyeon Won[1], Subok Kim[2], Eun Bin Kim[2], Sanghun Jang[3], Jihyeon Ahn[4], Onseok Lee[1,2*]

[1]Department of Medical IT Engineering, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, Republic of Korea

[2]Department of Software Convergence, Graduate School, Soonchunhyang University, Republic of Korea

[3]Department of Physical Therapy, College of Health and Life Sciences, Korea National University of Transportation, Republic of Korea

[4]Department of Physical Therapy, College of Health Sciences, Youngsan University, Republic of Korea

*leeos@sch.ac.kr

Abstract

The Stroke causes dysfunction of muscle of lower limb depending on the degree of brain damage. Therefore, it is important to identify the degree of muscle damage and perform rehabilitation training at an appropriate time of treatment. However, the degree of muscle damage in clinical is not objective because it is judged by the subjective experience of an expert, and there is a risk of deterioration muscle function by missing the appropriate treatment timing. This paper is a basic study applying a deep learning model that can objectively diagnose areas of muscle of fiber and space and aims to confirm the performance of a deep learning network suitable for segmentation and classification of stroke animal models. The segmentation and classification models used CNN-based models. For the segmentation, Attention U-Net performed best at 95.32% accuracy. For the classification, the VGG16 and ResNet50 showed good performance for all segmentation models. VGG16 with PsPNet and U-Net, and ResNet50 with Attention U-Net performed best with 99.07%. By confirming the deep learning performance of the stroke animal model through this study, it can be applied as a basic study for objective muscle tissue evaluation using the deep learning model, unlike the method of subjectively evaluating muscles.

1. 연구 배경

뇌졸중(stroke)은 뇌세포에 손상이 가해져 뇌에 국소적인 기능부전으로 신경학적 문제가 수반되는 질환이며, 발병 후 공통적으로 나타나는 증상으로 편마비(hemiplegia)를 겪게 된다[1]. 편마비란, 편측의 안면 또는 상하지 부분의 근력저하가 나타난 상태로, 뇌 손상 정도에 따라 달라진다. 하지 근육의 경우, 자세와 보행 그리고 기립상태의 균형을 조절하는 주축으로, 뇌 손상에 따라 운동 및 감각 마비로 기능 장애가 발생한다[2]. 뇌졸중으로 인한 편마비 환자의 중요한 재활 훈련 목표 중 하나는 독립적인 보행으로 원활한 걷기 능력을 위해서 균형과 자세 조절 향상을 목적으로 설정하고 있다[3]. 따라서, 뇌 손상에 따른 하지 근육의 손상 정도를 파악하는 것은 효과적인 재활치료에 기여하는데 매우 중요한 요소이다.

근육 기능 장애는 시간이 지남에 따라 악화되기 때문에, 손상 정도를 빠르게 파악해야 한다. 현재 임상에서는 손상 정도 Fugl-Meyer Assessment(FMA)와 경직도 Modified Ashworth Scale(MAS)척도를 사용하여, 뇌졸중 후 근육 기능 장애나 손상을 평가한다. 하지만, 경직된 부위를 상지 또는 하지로 나눠 직접 움직인 후, 근육의 운동 기능에 따라 재활보조자의 주관적 평가가 이루어진다. 따라서 섬유(fiber)와 공간(space) 등의 근육 조직이 갖는 특징을 객관적으로 진단할 수 있다면, 재활 치료의 기초 연구로써 적용할 수 있다.

기존의 근육 구조 분석 연구로는 생검(biopsy)이 있으나, 연조직으로 이루어진 근육은 손상에 위험이 있다. 따라서 본 연구는 최소한의 비파괴적인 방법으로 뇌졸중에 따른 근육의 구조적인 손상에 대해 분석이 가능한 방사광 이미징(Synchrotron Radiation Imaging, SRI) 기법을 사용하여 데이터를 획득하였다[4][5].

최근 뇌졸중 환자의 골격근량, 부피, 단면적 변화 등 임상 연구 데이터를 사용하여 분석하는 추세이다. 근육을 생검한 연구에 따르면, 뇌졸중 후 영향을 받은 근육의 fiber 직경이 감소하였으며[6], 처음 10개월 동안 밀도가 증가하고, 이후 안정상태를 유지한다는 결과가 있다[7]. 따라서 근육의 fiber 손상에 의한 메커니즘 분석이 중요하며, 뇌졸중 발생 후 fiber 영역의 밀도를 특징으로 시간에 따라 분석이 가능하다. 또한, 세포소기관 수준에서의 근육 연구는 사람이 아닌 동물모델을 활용하고 있다. 따라서 막대한 데이터 획득이 가능한 SRI 기법을 통해 뇌졸중 연구에 많이 사용되는 mouse 모델의 하지 근육인 가자미근(soleus muscle)을 이용하여 fiber의 손상 메커니즘을 객관적 평가가 가능한 딥러닝을 이용하여 분할 및 분류를 하고자 한다.

임상에서는 뇌졸중 후 적절한 치료시기에 재활 훈련법을 적용하는 것이 환자의 회복 정도를 결정한다. 따라서 딥러닝을 이용한 근육 특징의 분할 및 분류가 임상 목적에서 빠르고 객관적인 보조 진단 역할로 효과적으로 사용할 수 있기에 encoder-decoder 방식의 down sampling을 수행하여 얻은 feature map으로 이미지 클래스를 효율적으로 구별하는 Convolution Neural Network(CNN)기반의 아키텍처를 이용하여 뇌졸중 자극이 가해진 동물 모델 데이터를 대상으로 근육의 fiber와 space 영역을 분할하고 시간에 따라 분류할 수 있는 모델의 성능 평가를 중점으로 둔다.

2.연구 방법

모델의 성능 분석을 위한 데이터셋은 aneurysm clip으로 30분동안 우측 목동맥을 막아 뇌경색을 유발시켜 마비가 발생되는 left leg와 마비가 발생하지 않은 right leg로 획득하였다. 이후, 본 연구는 SRI의 대조를 증가시킬 수 있는 metal staining을 이용하여 0day, 7day, 14day의 데이터를 leg별 각 15장씩, day별 각 30장의 총 90장을 사용하였다. 근육의 유의미한 차이가 보이는 Region of Interest(ROI)를 동일한 위치에서 crop하여, space 영역을 중점으로 Ground Truth(GT) annotation을 수행하였다. train과 test set은 7:3으로 분할하고, 모델이 학습을 충분히 할 수 있도록 증강 기법으로 각각 252장, 108장으로 구성하여 학습 및 평가를 진행하였다. 학습은 Google Colab에서 수행되었으며, Pytorch에 Python을 사용하여 코드를 구현하였다. segmentation 이미지 분할에서 자주 사용되는 U-Net, AttentionU-Net, SegNet, PsPNet 모델을 사용하였다. classification는 깊은 은닉층을 가진 신경망 모델에서 매우 우수한 ResNet50, MobileNetV2, VGG16 모델을 사용하였다.

3. 연구 결과

그림 1과 그림 2는 뇌졸중 모델인 left leg와 뇌졸중이 아닌 나타낸다. 검은색의 space 영역과 흰색의 fiber 영역을 분할한 모습을 확인할 수 있다.

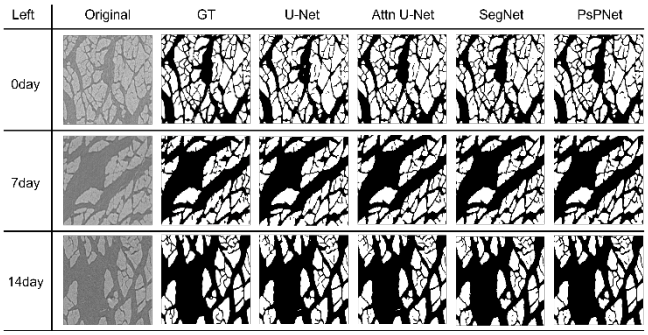


그림 1. Segmentation results for Left leg muscle

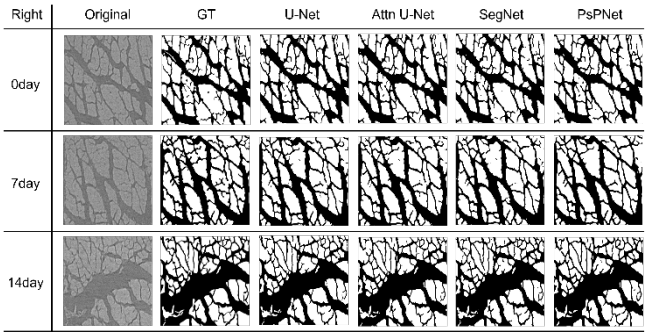


그림 2. Segmentation results for Right leg muscle

모델의 성능평가를 위해 표 1과 표 2에서 test 데이터셋에 대한 예측된 분할 결과와 분류 결과를 도출하였다. 분할 정확도의 경우, Attention U-Net이 95.32%로 분할 모델 중 가장 성능이 좋은 것을 보였다.

Parameter	U-Net	Attn U-Net	SegNet	PsPNet
Jaccard(%)	91.17	**91.48**	90.62	89.82
F1 Score(%)	95.37	**95.54**	95.07	94.63
Recall(%)	95.90	**95.95**	95.21	94.12
Precision(%)	94.92	**95.19**	94.99	95.18
Accuracy(%)	95.12	**95.32**	94.82	94.41

표 1. Segmentation Model Performance Result

분류의 경우, 각 분할 모델의 결과로 평가를 수행하였고, 뇌졸중인 모델과 아닌 모델로 나누면서, day별로 분류하여, 각 분류 모델에 대한 성능을 보였다. VGG16과 ResNet50 모델에서 정확도가 가장 높은 모습을 보였으며 그 중에서도 VGG16은 PsPNet, U-Net과 함께 수행하였을 때, ResNet50은 Attention U-Net과 함께 수행하였을 때, 99.07%로 가장 성능이 좋은 모습을 보였다.

Classification	U-Net	Attn U-Net	SegNet	PsPNet
ResNet50	98.08	**99.07**	98.15	98.15
MobileNetV2	88.46	90.74	98.15	78.70
VGG16	**99.04**	98.15	98.15	**99.07**

표 2. Classification Model Performance Result

그러나, 적은 데이터셋을 사용했기 때문에, 추후 데이터 양을 늘려 적용한다면, 더 좋은 분할과 분류의 성능을 보일 것이다. 본 논문은 뇌졸중 동물모델의 딥러닝 성능을 확인함으로써, 주관적으로 근육을 평가하던 방식과 달리 딥러닝 모델 이용으로 객관적인 근조직 평가에 대한 기초 연구로서 적용될 수 있다. 또한, 근조직 평가를 통해 조직의 회복 수준을 진단할 수 있는 기초연구가 될 것이고, 해당 근조직의 특징으로부터 활동 예측이나 분석을 통해서 개인 맞춤형 진단 보조 시스템 개발에 도움이 될 것으로 기대된다. 향후 데이터셋을 늘리고, 본 연구의 결과를 통해 나온 모델의 성능을 향상시켜, 뇌졸중 후 손상된 근육의 특징을 분석할 수 있는 시스템으로 발전하고자 한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2021년 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 SW중심대학사업의 연구 결과로 수행되었음. (2021-0-01399)

5. 참고 문헌

[1] 김현주, 이제혁, "시각정보에 따른 하지운동이 만성 뇌졸중 환자의 하지근육의 근활성도, 균형, 보행에 미치는 영향", 대한정형도수물리치료학회지, Vol 17. No.2, p.25-32, 2011

[2] 오덕원 외 4명, "만성 뇌졸중 환자들의 기능 향상을 위한 새로운 접근방법 : '신경근육 조절 및 재설정' 개념의 이론적 배경", 한국신경근육재활학회지, Vol 7. No.2, p.26-43, 2017

[3] Balasubramanian CK, Bowden MG, Neptune RR, et al. "Relationship between step length asymmetry and walking performance in subjects with chronic hemiparesis", *Arch Phys Med Rehabil*, Vol 88. No.1, p.43-9, 2007

[4] SH JANG, JW LEE, OS LEE, "Micro- and Nano-tomograpyh Analysis of Mouse Soleus Muscle Using Radiation", *Microscopy Research and Technique, Vol 84. No.11, 2021*

[5] SB KIM, SH JANG, JH AHN, SJ LEE, OS LEE, "Analysis of Type I Osteoprosis Animal Models Using Synchrotron Radiation", *Microscopy Research and Technique, Vol 85. No.1, 2022*

[6] Huang C, Yao B, Li X, Li S, Zhou P. "Muscle Fiber Diameter and Density Alterations after Stroke Examined by Single-Fiber EMG", *Neural Plast*, 2021

[7] Lukács M, Vécsei L, Beniczky S. "Changes in muscle fiber density following a stroke", *Clin Neurophysiol*, 2009

P-020

안면 비대칭 자가진단을 위한 머신 러닝 기반 평가

류소현[1], 이지원[2], 김주현[2], 이언석[1,2,*]

순천향대학교 의료IT공학과[1], 순천향대학교 소프트웨어융합학과[2]

A study on the development of machine learning-based evaluation solution for facial asymmetric self-diagnosis

Sohyeon Ryu[1], Jiwon Lee[2], Juhyun Kim[2], Onseok Lee[1,2,*]

Department of Medical IT engineering, Soonchunhyang University, South Korea[1]

Department of Software Convergence, Soonchunhyang University, South Korea[2]

*leeos@sch.ac.kr

Abstract

Facial asymmetry can be a factor causing body imbalance so early management is important. Facial asymmetry is difficult to self-awareness and visiting the hospital can be a time and economic burden. This study attempts to diagnose facial asymmetry by evaluating the soft tissue of the face. The area and angle of the face area were measured through various facial expressions, and the results of the facial symmetry ratio can be confirmed. For this system verification, facial symmetric and asymmetric group images were generated, and the t-test confirmed that there was a significant difference between the two results compared to the conventional facial asymmetric evaluation method. This development system presents an objective solution for evaluating facial asymmetry through facial muscle evaluation.

1. 연구 배경

안면 비대칭은 얼굴의 좌우를 비교했을 때 좌우 얼굴 길이나 면적에 차이가 있으며, 입술 기울기가 평행을 이루지 못하는 등의 상태를 말한다. 안면 비대칭은 방치할수록 척추측만증,과 같은 신체 불균형을 야기하는 요인이 될 수 있기 때문에 이를 조기에 인지하고 개선 및 예방하는 것이 중요하다[1].

안면 비대칭은 CT, MRI와 같은 의료영상으로 뼈 구조를 계측하여 진단할 수 있으나, 병원에 내원하는 것은 시간적 및 경제적 부담이 될 수 있다. 또한, 스스로 자각하기 어려워 적절한 치료 시기를 놓칠 수 있다.

본 연구는 안면 비대칭 진단 시 뼈 구조가 아닌 얼굴 근육으로 객관적인 평가가 가능한 솔루션을 제시한다. 또한 사용자를 한정 짓지 않고 얼굴 영상을 입력하면 진단 결과를 확인할 수 있는 시스템을 구현하였다.

2. 연구 방법

실험 영상은 모바일 카메라를 이용하여 안면 비대칭 진단 이력이 없는 건강한 20대 피실험자 10명의 4가지 표정의 정면을 3회씩 촬영하여 수집되었다. 이 영상셋은 안면 비대칭에 대해 정상 그룹(Nr)으로 분류되고, 검증을 위해 각 표정영상의 왼쪽과 오른쪽을 합성하여 비대칭의 비정상 그룹(Ab)을 생성하였다[2]. 본 시스템을 검증하기 위해 안면부 특징점을 수기로 검출하여 계측한 결과와 대응표본 t-검정을 수행하였다(*;$p<0.005$, **;$p<0.01$).

2.1. 안면 특징점 검출

안면 비대칭의 객관적 진단을 위해 머신러닝 기반 파이썬 환경의 얼굴 인식 기법 중 하나인 dlib를 사용하여 68개의 안면 특징점을 검출하였다.

본 실험은 검출된 안면 특징점에서 좌측과 우측, 총 8개의 지점을 추출하여 계측하였다; 안와상점(SO; supraorbital point), 눈꼬리점(LC; lateral canthus), 안와하점(IO; infraorbital point), 입꼬리점(M; angle of mouth)[그림 1].

2.2. 계측 방법

본 연구는 안면 비대칭의 특성을 고려하여 적합한 진단 알고리즘을 구현하였고, 안면부의 거리와 각도에 의한 지표로부터 계측하였다.

거리를 이용한 지표는 Nottingham Grading System의 평가지표를 사용하였고, 안면 마비 평가지표로부터 안면 비대칭 진단에 적합하도록 개선된 것이다[1]. 그림 1처럼 4가지의 표정에 따라 추출된 안면 특징점을 타겟으로 표정간 이동거리를 계측하여 안면 대칭 비율을 제시한다.

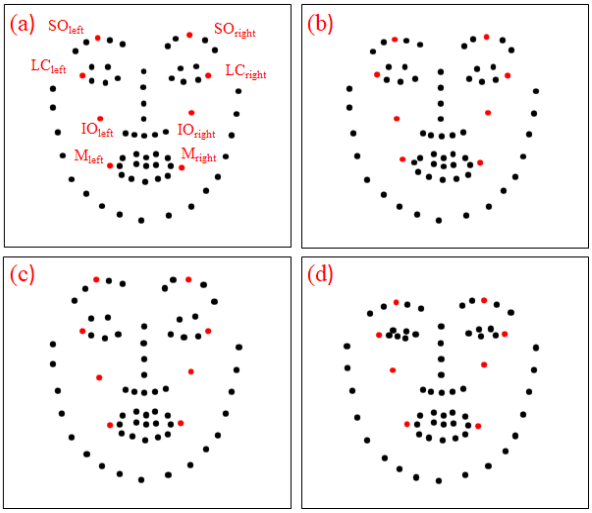


그림 1. 검출된 얼굴 특징점. (a)무표정, (b) 웃는 표정, (c)눈썹을 올린 표정, (d) 눈을 꽉 감은 표정.

각도에 의한 지표는 눈, 입, 턱의 위치에 대해 계측하는 방식으로, 그림 2와 같이 무표정의 안면에서의 수평선과 수직선 사이 각도를 계측하여 비대칭 정도를 제시한다[3].

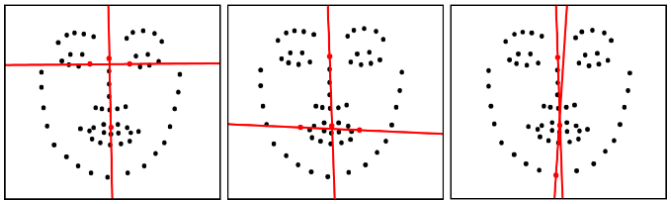


그림 2. 얼굴 특징점의 각도 계측. (a)눈, (b)입, (c)턱.

3. 연구 결과

그림 3은 본 시스템으로 정상 그룹(Nr)과 비정상 그룹(Ab)의 안면 비대칭을 계측한 결과와 기존 방식(ori)으로 계측한 결과를 보여준다. (a)는 거리에 의한 지표 결과의 평균치로, 표정에 따라 안면 특징점 SO-IO와 LC-M의 변화거리를 계측하여 안면대칭 비율을 나타낸 결과이다. 높은 값일수록 안면이 대칭을 이룬다. (b)는 각도에 의한 지표 결과의 평균치로, 안면의 수평선 및 수직선으로부터 눈, 입, 턱의 각도 계측을 통해 안면편위 정도를 구하였고, 값이 낮을수록 낮은 수준의 안면 비대칭을 가진다. 두 방식은 동일한 데이터 그룹으로 안면 비대칭을 측정한 것이며, 두 결과값 사이에 유의미한 차이가 있음을 확인하였다. 또한, 기존 방식의 표준편차가 높은 것으로 보아 본 시스템이 보다 높은 재현성을 가지로 계측할 수 있음을 확인하였다.

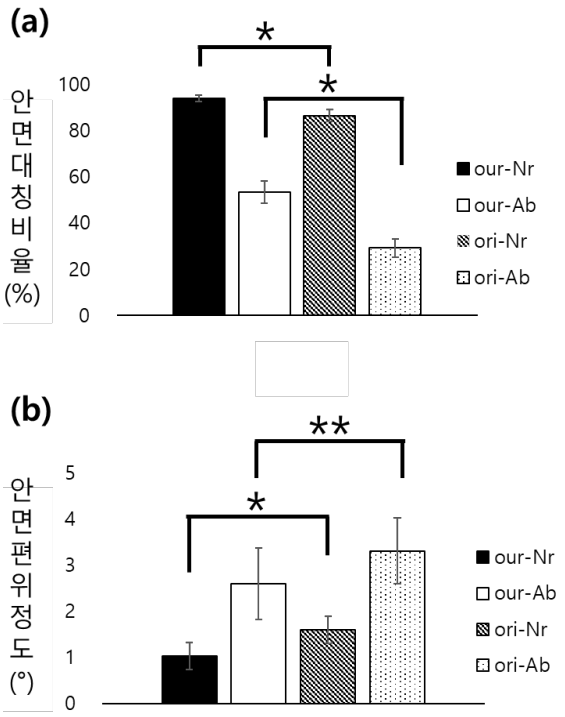


그림 3. (a)거리 및 (b)각도에 의한 지표 계측 결과.

그림 4는 한 연구대상자의 계측 요소 값이다. (a)의 거리에 의한 지표 데이터인 S1과 S2는 각각 눈과 입에 대한 안면 비대칭 정도를 나타내는 것으로, Ab그룹의 S1과 S2의 편차가 큰 것을 통해 해당 항목에 대한 비대칭이 높은 것으로 사료된다. (b)의 각도에 의한 지표 데이터는 눈, 입, 턱의 편위를 나타내는 것으로, Ab에서 다른 부위보다 턱의 안면 편위가 높아 비대칭을 가짐을 확인할 수 있다.

또한, 그림 5는 시스템 이용을 위한 GUI 화면이며, 진단하고자 하는 안면 영상을 입력하고 수행하면 환자 코드가 부여되면서 안면 비대칭 진단 결과를 확인할 수 있다.

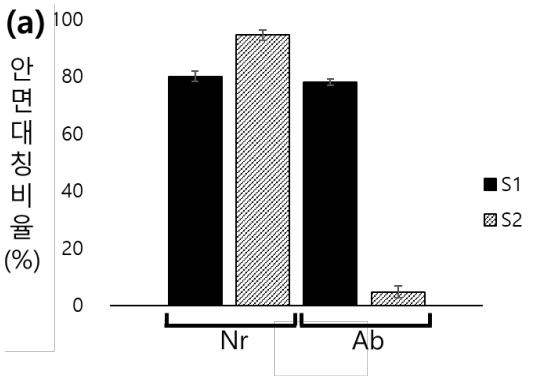


그림 4. 한 연구대상자의 (a)거리 및 (b)각도에 의한 지표 계측에 사용된 요소값.

본 연구는 표정 영상을 입력하면 안면 비대칭의 진단 결과를 시각적 및 정량적으로 확인할 수 있는 시스템을 구현하였다. 일반 모바일 영상으로 연부 조직인 얼굴 근육을 평가하고 계측하여 머신 러닝 기반 안면 비대칭의 객관적 진단 솔루션으로 활용할 수 있다.

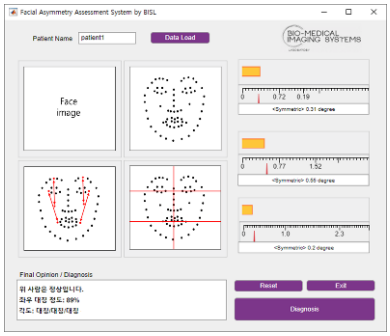


그림 5. 본 개발시스템 GUI 화면 일부.

5. 참고 문헌

[1] Min-Woo L., Min J., Jina K., and Sang-Hoon S. “Improvement of Nottingham Grading System for Facial Asymmetry Evaluation.” *Journal of Rehabilitation Welfare Engineering & Assistive Technology*, Vol. 11, No. 2, p.179-186, 2017

[2] Taufique, A. M. N., Savakis, A., and Leckenby, J. “Automatic Quantification of Facial Asymmetry using Facial Landmarks.” IEEE Western New York Image and Signal Processing Workshop (WNYISPW), p.1-5, 2019

[3] Hyun-Jung K., and Sang-Mo K. “Suggestion of Facial Asymmetry Distinguishing Device through Three-Dimensional Image.” Journal of the Korean Society of cosmetology, Vol. 21, No. 3, p.428-438, 2015

P-021

Few-shot 학습 기반 마스킹 건선 질환 중증도 분류

문초이[1], 길태연[1], 백유상[2], 이언석[1,3*]

순천향대학교 일반대학원 소프트웨어융합학과[1], 고려대학교 의과대학 피부과학교실[2], 순천향대학교 의료IT공학과[3]

Few-shot classification for Masked psoriasis severity evaluation

Cho-I Moon[1], Tae Yeon Gil[1], Yoo Sang Baek[2], Onseok Lee[1,3*]

[1]Department of Software Convergence, Graduate School, Soonchunhyang University, Republic of Korea

[2]Department of Dermatology, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Republic of Korea

[3]Department of Medical IT Engineering, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, Republic of Korea

[*]leeos@sch.ac.kr

Abstract

Psoriasis is a chronic skin disease in which lesions vary in shape, location, and severity. However, the amount of severe psoriasis data for objective evaluation is limited. Psoriasis is mixed with various lesions, so the pattern is complicated, and the lesion is distorted due to body curvature. To solve these problems, we learn the deformation and loss of data using masked disease images and effectively perform psoriasis severity classification using a small dataset through few-shot learning. We propose a model using the masked sematic-aware module to extract semantic information from masked disease images. Compared to previous studies, the classification performance of the proposed model is improved by more than 10% with an accuracy of 89%. Therefore, the proposed method effectively detects the feature representation of psoriasis severity and works well for classification.

1. 연구 배경

최근 심층 컨볼루션 신경망 기술의 발전은 의료 이미지를 이용한 다양한 비전 과제에 엄청난 성과를 보여주었다. 딥러닝 모델의 성능 향상을 위해 방대한 양의 데이터와 그에 대한 레이블링 작업이 요구된다. 하지만, 임상 데이터의 경우 데이터의 수집 및 레이블링의 비용이 크고, 희귀 질환에 대한 데이터 확보가 어렵다. 특히 피부 질환은 데이터 부족을 겪는 분야 중 하나이다 [1]. 건선은 전신에 나타나는 만성 염증성 피부 질환으로, 대표적 병변인 홍반과 인설이 혼재되어 나타난다. 건선 질환은 크기나 형태가 다양하고, 만성 피부질환으로 중증 정도 또한 다양하다. 중증도 평가를 위해 PASI score와 같은 주관적 평가도구를 사용한다. 하지만, PASI score는 임상의의 주관적 평가에 크게 의존하므로, 정확한 평가를 위해 질환 중증도 평가의 객관화 및 정량화 연구가 다양하게 수행되었다 [2]. 하지만, 대부분 연구에서 중증도 별 데이터의 불균형 분포와 제한된 데이터 양과 라벨링 비용의 문제가 존재한다.

최근에 데이터 부족 문제를 해결하고 모델의 일반화 성능을 높일 수 있는 방법으로 few-shot learning이 제안되었다. Few-shot learning은 적은 양의 데이터로 모델을 학습하는 meta learning 방법이다. 분류 문제에서, few-shot learning은 클래스 N개가 있고, 각 클래스마다 K개의 이미지와 레이블 쌍으로 구성된 support set과 query set을 구성한다. 이를 N-way, K-shot 문제라고 하며, 일반적으로 1-shot 혹은 5-shot 분류를 수행한다 [3]. Few-shot learning의 metric 기반 접근 방식은 이미지 간의 유사도를 학습해 query data가 주어졌을 때 가장 유사도가 높은 support set의 클래스로 예측하는 방법이다. 대표적인 모델로 MatchingNet [4], ProtoNet [5], 그리고 RelationNet [6]이 제안되었다.

또한, 전신에 나타나는 건선 질환 영상은 몸의 굴곡에 의한 음영, 그림자 등의 노이즈 영향을 받는다. 이러한 노이즈는 중증도의 특징 감지에 오류를 일으킨다. 우리는 masked image encoding 방법을 이용하여 이미지 일부를 마스킹하여 노이즈에 의한 이미지 손상에서도 질환 특징 표현을 학습하고, 차별적인 중증도 특징을 추출해 효과적인 건선 중증도 분류를 수행하고자 한다 [7, 8].

본 연구에서는 건선 중증도 분류 문제에서 제한된 데이터 수와 중증도에 따른 데이터 불균형 문제를 해결할 수 있는 few-shot learning 기반의 건선 중증도 분류를 수행하였다. 이때, 마스킹된 질환 영상을 학습해 다양한 영상 노이즈에도 차별적인 중증도 특징 검출 성능을 높였다.

2.연구 방법

2.1 데이터셋

본 연구에서는 한국인 건선 환자 44명에 대해 질환 영상을 획득하였다. 피부과 임상의는 건선 평가 도구인 PASI score를 이용해 각 영상의 질환 중증도를 평가하였다. 평가 지표의 점수를 기준으로 건선에 대해 5가지 중증도(Healthy, Mild, Moderate, Severe, and Very Severe)를 라벨링하였다. 실험에 사용된 훈련 데이터셋은 640장 (healthy: 41, mild: 141, moderate: 186, severe: 206, very severe: 66), 테스트 데이터셋은 152장 (healthy: 16, mild: 20, moderate: 45, severe: 52, very severe: 19)을 사용하였다. Few-shot learning을 위해, 우리는 support set과 query set을 2-way 5-shot 혹은 3-way 5-shot으로 설정하여 모델을 학습하였다.

우리는 데이터 증강기법과 마스킹 모델링 방법을 질환 데이터에 적용하였다. Support set의 데이터에 대해 좌우 및 상하 flip, 어파인 변환으로 회전, 이동, 스케일을 설정하였다. 또한, 마스킹 영상을 생성하기 위해 이미지를 겹치지 않은 패치로 나눈다. 원영상 크기는 300 × 300 픽셀이며, 패치 크기는 15 픽셀로 설정하였다. 우리는 uniform distribution에 따라 무작위로 마스킹 영역을 샘플링하였다. Random sampling은 마스킹되지 않은 부분이 편향되지 않도록 한다 [8]. 영상의 마스킹 비율은 0.3으로 설정하였다 (그림 1).

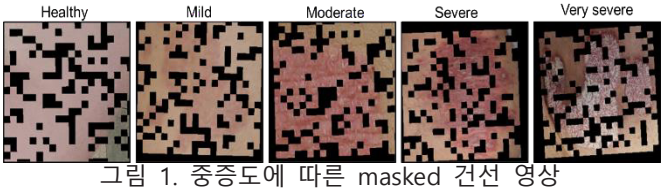


그림 1. 중증도에 따른 masked 건선 영상

2.3 Proposed model

Few-shot learning은 모델 결과인 특징이 성능을 좌우한다. 제안하는 모델은 마스킹된 이미지를 복원하면서 질환의 형태, 텍스쳐 등의 공간적 특징을 추출할 수 있는 attention 모듈을 통해 중증도에 따른 차별적 특징을 추출한다 (그림 2). Backbone 모델로는 ImageNet으로 학습된 EfficientNet B1을 사용하였고, EfficentNet B1의 stage 4의 출력 값을 이용하였다 [9]. 먼저, 영상의 주요 표현을 얻을 수 있는 instance normalization을 이용해 패치 영상의 복원을 수행하였고 [10], 영상의 물체를 위치 및 형태 변형에도 적응적으로 검출 가능한 deformable convolution을 통해 질환 영역 정보를 추출하였다 [11]. 이렇게 추출된 복원 특징은 query로, deformable 특징은 key로 사용하였다. 그리고 3×3 convolution을 거친 특징을 value로 사용하여 마스킹 질환 영상에서 질환의 의미론적 특징을 추출하였다 (그림 3). 제안하는 모델을 이용해 추출된 support set의 특징과 query data의 특징의 feature space 거리를 계산해 같은 그룹의 데이터라면 거리가 가깝도록, 다른 그룹이라면 거리가 멀도록 학습한다.

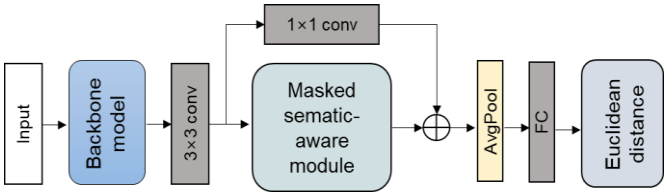


그림 2. 제안하는 모델의 전체 구조

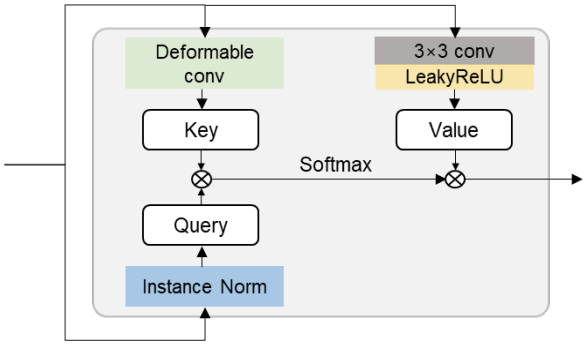


그림 3. Masked semantic-aware 모듈 구조

2.2 Training strategy

모든 훈련과 테스트는 pytorch를 이용하였고, GeForce RTX 2080 Ti 11GB 2개를 이용하여 수행하였다. 우리는 모델 학습의 효율성 및 정확도 향상을 위해 step learning rate decay을 이용하며 손실함수는 euclidean distance, 최적화 함수는 Adam을 이용하였다. 훈련 횟수는 50, episode는 100으로 설정하였다. 분류 성능은 분류 정확도(accuracy)를 이용하여 평가하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서는 마스킹된 건선 질환 영상에서 각 중증도의 차별적인 특징을 추출하는 모델을 제안하며, few-shot learning 기반의 중증도 분류를 수행하였다. 제안하는 모델 성능 평가를 위해, Metric 기반의 대표적인 3가지 분류 모델인 MatchingNet, ProtoNet, 그리고 RelationNet과의 성능을 비교 분석하였다.

표 1은 support set의 N-way 설정에 따른 각 모델의 분류 성능을 보여주고 있다. 결과를 보면 support set을 3-way로 설정한 것 보다 2-way로 설정하여 모델을 학습하였을 때 분류 성능이 향상되었다. 특히 기존 모델인 MatchingNet과 ProtoNet은 3-way의 support set으로 학습하였을 때보다 2-way의 support set으로 학습한 결과 정확도가 20% 향상된 것을 볼 수 있다. 또한, 기존 3가지 모델과 비교하였을 때 제안하는 모델이 우수한 분류 성능을 보여주고 있다. 기존 방법보다 10% 이상 향상된 분류 성능을 보여준다. 이러한 결과를 통해, 본 연구에서 제안하는 모델이 마스킹 질환 영상에서 효과적으로 질환 영역을 검출하고, 차별적인 중증도 특징을 추출함을 확인할 수 있다.

표 1. 마스킹 건선 데이터셋에 대한 few-shot 분류 결과

method	2-way 5-shot Accuracy	3-way 5-shot Accuracy
MatchingNet	76.0 ± 0.0	56.1 ± 0.0
ProtoNet	70.4 ± 3.6	51.3 ± 2.5
RelationNet	73.7 ± 3.5	73.1 ± 2.4
Ours	89.0 ± 2.5	83.3 ± 2.8

4.참고 문헌

[1] LI, Shuhan, et al. "Sub-cluster-aware Network for Few-shot Skin Disease Classification." arXiv preprint arXiv:2207.01072, 2022.

[2] Moon, Cho-I., et al. "Optimization of psoriasis assessment system based on patch images." Scientific reports 11.1, 1-13, 2021.

[3] Chen, Wei-Yu, et al. "A closer look at few-shot classification." arXiv preprint arXiv:1904.04232, 2019.

[4] Vinyals, Oriol, et al. "Matching networks for one shot learning." Advances in neural information processing systems 29, 2016.

[5] Snell, Jake, Kevin Swersky, and Richard Zemel. "Prototypical networks for few-shot learning." Advances in neural information processing systems 30, 2017.

[6] Sung, Flood, et al. "Learning to compare: Relation network for few-shot learning." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, 2018.

[7] Pathak, Deepak, et al. "Context encoders: Feature learning by inpainting." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, 2016.

[8] He, Kaiming, et al. "Masked autoencoders are scalable vision learners." Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 2022.

[9] TAN, Mingxing; LE, Quoc. Efficientnet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks. In: International conference on machine learning. PMLR, p. 6105-6114, 2019.

[10] LUO, Canjie; JIN, Lianwen; CHEN, Jingdong. SimAN: Exploring Self-Supervised Representation Learning of Scene Text via Similarity-Aware Normalization. In: Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. p. 1039-1048, 2022.

[11] DAI, Jifeng, et al. Deformable convolutional networks. In: Proceedings of the IEEE international conference on computer vision. p. 764-773, 2017.

P-022

Alzheimer's Disease Prediction by Deep learning using Balanced MSE

Yeo Jeong Cho[1*], Min Jeong Cho[2,3], Jae Sung Lee[2,3,4], and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

School of Biomedical Engineering, Korea University, Korea[1]
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Korea[2]
Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University Graduate School, Seoul, Korea[3]
Brightonix Imaging Inc., Seoul, Korea[4]
[*]cyj6551@korea.ac.kr

Abstract

Alzheimer's Disease requires an early diagnosis for effective treatment since it is an irreversible neurodegenerative disease. Therefore, deep learning models are adopted to make supportive diagnosis tools to help clinicians. However, it is very challenging to apply this to medical data set due to its imbalance. In this paper, we proposed to use Balanced Mean Squared Error as a loss function for balanced prediction. We used fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET scans from ADNI. The performance of AD prediction has been improved by implementing balanced MSE. In the experiment, accuracy, AUC and sensitivity increased by 4.4%p, 0.07, and 0.17 in the proposed model rather than baseline model respectively.

1. Background

According to the 2021 research data, there are 640,000 Alzheimer's disease (AD) patients in Korea assuming that the estimated prevalence of dementia is 10.3% for the population aged 65 or older [1]. The occurrence of AD is increasing due to the aging society, leading to increased social and economic burdens for the prevention and treatment of AD. The early diagnosis of AD can increase the successful intervention to slow down the progression of AD. PET scans can investigate the pathological disease progressions in AD using various tracers. The PiB-PET, AV45-PET, AV1451-PET, FDG-PET scans are widely used in the detection of AD since imaging represents a biomarker of AD. Amyloid PET and Tau PET display the plaques in the brain which are considered to be the main causes of AD by damaging the nerve cells [2]. In this paper, we focused on fluorine 18 (18F) fluorodeoxyglucose (FDG) PET since it identifies the changes in brain glucose metabolism and can be used to monitor AD progression. Recently, many deep learning models are applied to predict AD in advance.

In this study, we proposed to use 3D CNN with Balanced Mean Squared Error (MSE), a new loss function, to detect features or patterns of AD and implement balanced prediction of the diagnosis in patients by 18F FDG PET scans. The medical data shows an inevitable label disproportion which is opposed to the importance of labels, due to disease occurrence. MSE carries the label imbalance into prediction, leading to inferior performance. However, Balanced MSE reflects the training label distribution into prediction to offset the imbalance of data [3].

2. Methods

The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)-1, ADNI-2, ADNI-GO, and ADNI-3 [3] dataset was used in the experiments, and it consisted of 687 scans of 300 subjects, including 440 Control Normal (CN) samples and 247 AD samples. Data regarding the patients' final diagnoses and 18F FDG PET scans were downloaded from the ADNI web portal (adni.loni.ucia.edu). Dividing this data by 3 to 1, 460 scans were used for training and remaining one-third (227 imaging studies) was used for model testing. The pre-processed images were co-registered with each other, averaged across time frames, and standardized to have the same voxel size (1.5 mm cubic voxel). The original image size is 160 × 160 × 96.

Balanced MSE is proposed by Ren et al. [3] to restore the balanced prediction $p_{bal}(y|x)$ by revising the MSE loss from a statistical view. MSE loss function can be considered as a negative log-likelihood on $p_{train}(y|x)$ which inclines to underestimate the rare labels leaving a gap between training distribution $p_{train}(y|x)$ and test distribution $p_{bal}(y|x)$.

However, Balanced MSE loss function directly estimates test distribution $p_{bal}(y|x)$ by deriving test distribution $p_{bal}(y|x)$ with training distribution $p_{train}(y|x)$ and the training label distribution $p_{train}(y)$. Balanced MSE consists of the standard MSE loss function and the new integral term for balancing the label disproportion.

$$p_{bal}(y|x;\theta) = N(y; y_{pred}, \sigma_{noise}^2 I)$$

$$p_{train}(y|x) = \frac{p_{bal}(y|x) \cdot p_{train}(y)}{\int_Y P_{bal}(y'|x) \cdot P_{train}(y')dy'}$$

$$\text{Balanced MSE}$$

$$= -\log p_{train}(y|x;\theta)$$

$$= -\log \frac{p_{bal}(y|x;\theta) \cdot p_{train}(y)}{\int_Y P_{bal}(y'|x;\theta) \cdot P_{train}(y')dy'}$$

$$\cong -\log \mathcal{N}(y; y_{pred}, \sigma_{noise}^2 I) + \log \int_Y \mathcal{N}(y'; y_{pred}, \sigma_{noise}^2 I) \cdot P_{train}(y')dy'$$

We compared the performance of the Balanced MSE loss (proposed) with the weighted cross entropy loss (baseline), all settings of which are identical except for the loss function. DenseNet 121 was used as the network, in which the feature maps of all preceding layers are used as inputs for each layer. We used a 3D image as an input of the network for both methods. Dropout layer with a rate of 0.3 was added before classification layer. The baseline was trained for 50 epochs and the Adam optimizer with learning rate of 0.001. The proposed

used BMSE with initial noise sigma of 1.5, and 0.0001 learning rate of sigma. In addition, Adam with a learning rate of 0.00001, batch size of 2, and 50 epochs was used for the proposed.

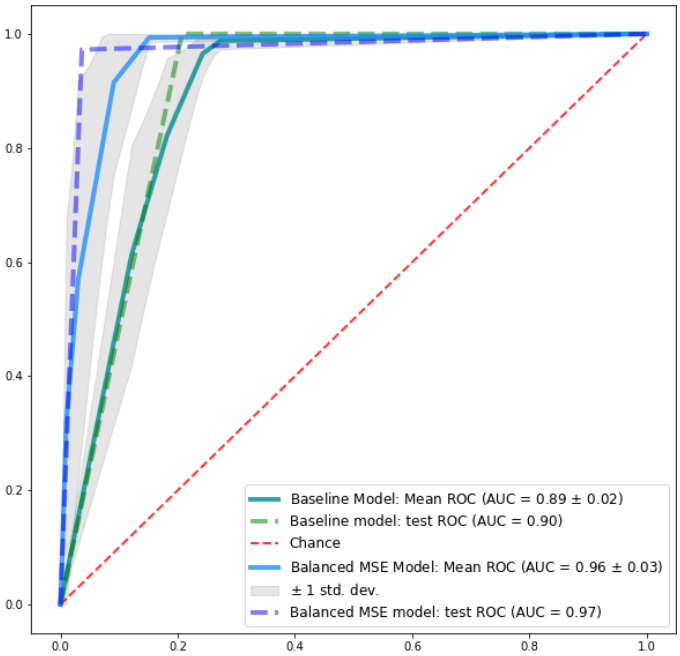


Figure 1. ROC curve of the baseline model and Balanced MSE model

3. Results

To estimate the performance of our proposed, we applied two methods for training: one baseline model using cross entropy loss function and the other using Balanced MSE.

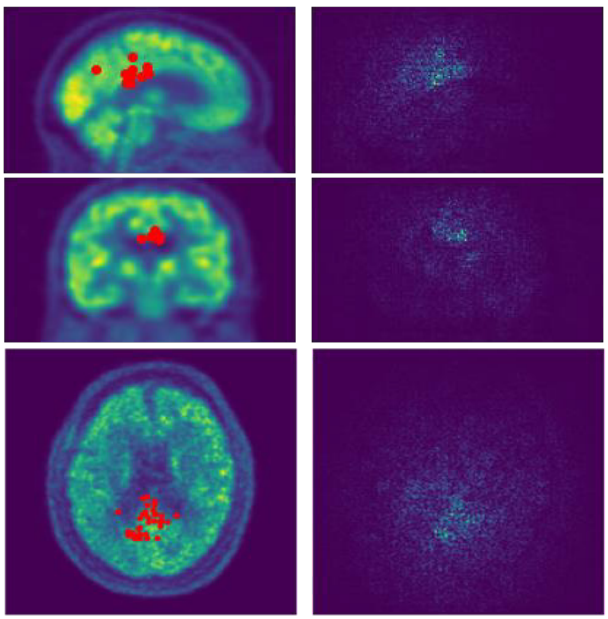


Figure 2. Saliency map of deep learning model using Balanced MSE on the classification of Alzheimer disease (Sagittal, coronal, axial images)

As can be seen from Table 1, when Balanced MSE is implemented, the performance of model significantly improved. The accuracy, AUC, and sensitivity increased 4.4%, 0.07, 0.17, respectively.

The Figure 2 represents the significant region in classifying patients with AD. Saliency map shows that posterior cingulate cortex as the distinctive distribution of informative region for AD. Hypometabolism in posterior cingulate cortex is investigated as an early AD [4]. Therefore, we can verify that the pattern indicated by the deep learning model is consistent with the results of previous AD research.

Table 1. Comparison of the baseline and proposed

	Baseline (weighted CE)	Proposed (BMSE)
Accuracy	92.5 %	**96.9%**
AUC	0.90	**0.97**
Sensitivity	0.79	**0.96**

4. Conclusion

In this study, we proposed a deep learning model using Balanced MSE loss to predict AD patients from 18F-FDG imaging studies. Balanced MSE applied model outperformed the baseline model indicating the significant region of AD. Therefore, our results demonstrated the robustness and feasibility of Balanced MSE model detecting AD patients from the imbalanced data set. In future work, we aim to extend the proposed models to predict the conversion of Mild Cognitive Impairment (MCI) to AD by using various PET scans.

5. References

[1] Kim, Y. K. Recent Updates on PET Imaging in Neurodegenerative Diseases. Journal of the Korean Society of Radiology, 83(3), 453-472.

[2] Ding, Y., Sohn, J. H., Kawczynski, M. G., Trivedi, H., Harnish, R., Jenkins, N. W., Lituiev, D., Copeland, T. P., Aboian, M. S., Mari Aparici, C., Behr, S. C., Flavell, R. R., Huang, S. Y., Zalocusky, K. A., Nardo, L., Seo, Y., Hawkins, R. A., Hernandez Pampaloni, M., Hadley, D., & Franc, B. L. (2019). A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using 18F-FDG PET of the Brain. Radiology, 290(2), 456–464.

[3] Ren, J., Zhang, M., Yu, C., & Liu, Z. (2022). Balanced MSE for Imbalanced Visual Regression. In Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (pp. 7926-7935).

[4] Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *42*(1), 85-94.

P-023

Fourier Ptychographic Microscopy 영상에서의 이미지 대 이미지 디지털 염색 변환

김동범[1] , 황석민[2] , 정연우[2] , 김여린[1], 이종하[1*]

계명대학교 의과대학 의용공학과[1]

계명대학교 의과대학 의학과 의용공학전공[2]

Image-to-Image Digital Staining Conversion in Fourier Ptychographic Microscopy Image

Dong-Bum Kim[1] , Seok-Min Hwang[2] , Yeon-Woo Chung[2] , Yeo-Rin Kim[1] , and Jong-Ha Lee[1*]

Dept. of Biomedical Engineering, School of Medicine, Keimyung University[1,2]

*segeberg@gmail.com

Abstract

In this study, Fourier ptychographic microscopy (FPM) was used in hematoxylin and eosin stained (H&E stained) cells. Mat data is extracted through FPM to get phase image and amplitude image. Using the Pix2Pix model, a conditional adversarial network, we digitally stain the phase image as an amplitude image. And for post-processing, the Colorizaion model is used as an amplitude image. Pix2Pix model used a total of 2,242 images and 500 epochs, and Colorizaion model used a total of 1,141 images and 500 epochs. Eventually, we created a similar amplitude image from the real phase image. The loss value of Pix2Pix was 9.0e-7, and the loss value of Colorization was 2.0e-2, and it was confirmed that it was similar.

1. 연구 배경

병리학자는 일반적으로 환자의 샘플을 식별하기 위해 세포를 헤마톨실린과 에오신 염색(H&E 염색)을 사용한다[1]. 세포를 염색시키고 최종 판단을 내리기까지 많은 과정이 필요하다[2]. 현재 고령화로 인한 노인 증가와 더불어 암 발생건수가 꾸준히 증가해 병리학자의 수적 결핍 현상이 예상된다[2, 3]. 그리고 많은 작업량으로 인해 진단의 정확성과 효율성이 낮아져 이를 해결하고자 조직표본을 디지털화 시키는 디지털 병리를 통해 많은 작업량을 해소하려 한다[2]. 푸리에 타이코그래픽 현미경(FPM)은 간섭계 측정이 필요하지 않은 푸리에 공간의 샘플 강도 영상만 획득해 Image data를 얻을 수 있다. 또한 매개변수를 다른 값으로 조정하면 Image data를 원하는 값으로 재구성할 수 있다. 본 연구에서는 FPM으로 획득한 Data를 가지고 Pix2Pix 모델을 이용해 디지털 염색을 하고 만든 염색된 이미지를 Colorizaion 모델을 이용하여 후처리(Post Processing)를 통해 육안으로 식별이 가능한 H&E 염색된 이미지를 만든다.

2.연구 방법

먼저 FPM으로 H&E 염색된 세포를 촬영했다. 서로 다른 입사 각도에서 모델링을 통해 변환해 Image data가 Mat 파일로 1,141개가 나왔다. Image data는 Matlab을 이용해 매개변수를 Angle 함수로 변환하면 Phase image가 변환이 되고 매개변수를 Abs 함수로 변환하면 Amplitude image가 변환이 된다. 마지막으로 정규화(Normalizing)를 통해 영상처리 과정을 거치면 육안으로 식별이 가능한 이미지가 나온다. Amplitude image는 R, G, B 3개의 채널을 사용하고 Phase image는 R 채널만 사용하였다.

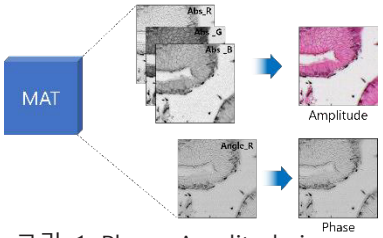


그림 1. Phase, Amplitude image

다음으로 조건부 적대 네트워크의 Pix2Pix 모델을 사용하였다[4]. 앞선 Phase image와 Amplitude image를 입력 이미지로 사용하였으며 Generator는 한 쌍의 입력 이미지를 기반으로 Fake Amplitude image를 만들었다. Discriminator는 Real Amplitude image와 Generator가 만든 Fake Amplitude image를 비교한다.

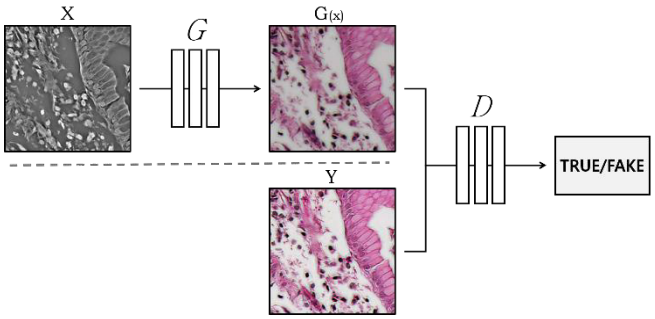


그림 2. GAN 모식도

Pix2Pix 모델로 만든 Fake Amplitude image는 Colorizaion 모델을 통해 후처리를 통해 이미지를 잘 볼 수 있게 하였다. Amplitude image를 입력 이미지로 사용하였으며 Generator는 먼저 Amplitude image를 Lab color space로 변환시킨다. Lab color space에서 다시 RGB Scale로 변환하는 방법을 Generator가 학습하고 Discriminator는 Generator가 Fake Amplitude image와 입력 이미지인 Amplitude image를 비교한다.

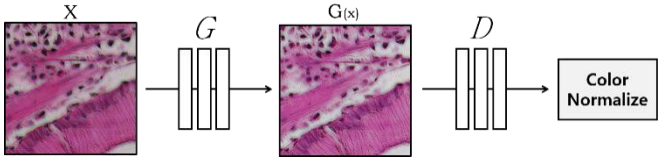


그림 3. Colorization 모식도

3. 연구 결과

FPM으로 획득하고 정규화를 통해 변환한 Phase image, Amplitude image를 Pix2Pix 모델의 입력 이미지로 사용하였고 Phase image, Amplitude image 각각 1,141개

이미지, 총 2,241개의 이미지와 Epoch는 500번으로 반복 학습을 시켰다.

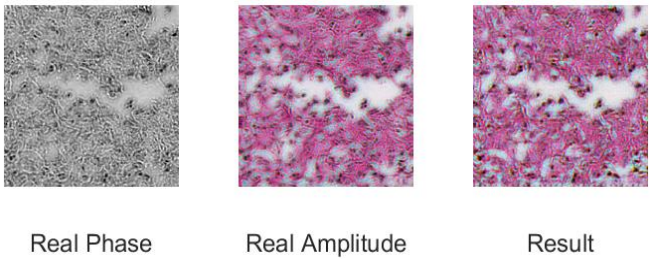


그림 4. Result of using Pix2Pix

Fake Amplitude image의 색을 고르게 하기 위해 후처리 모델로 Colorization 모델을 사용하였다. Amplitude image를 입력 이미지로 1,141개를 사용하였고 Epoch는 500번으로 반복 학습을 시켰다.

위의 결과를 Pix2Pix 모델의 생성망과 판별망 값과 Colorization 모델의 생성망과 판별망 값을 평가하였다.

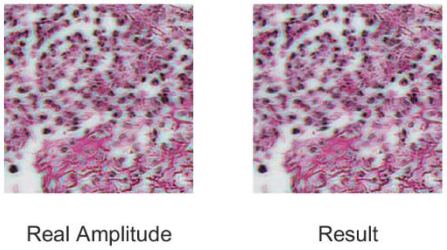


그림 5. Result of using Colorization

Pix2pix의 Generator Loss는 생성망에서 실제 Real Amplitude image을 기반으로 Phase image로부터 만들어진 Fake Amplitude image와 Real Amplitude image의 Pixel 차이를 줄여주는 Loss이고 Loss가 작을수록 비슷한 이미지를 생성하는 것을 알 수 있다. Generator Loss는 최댓값은 1.8e1이고 최솟값은 3.4e0이다.

Discriminator Loss는 판별망에서 영상이 만들어진 Fake Amplitude image 인지, Real Amplitude image 인지를 구별해 주는 Loss이고 식으로 나타내면 밑의 식과 같다.

$$Loss_D = (Loss_{fake} + Loss_{real})/2$$

Discriminator Loss의 최댓값은 3.6e0이고 최솟값은 9.0e-7이다.

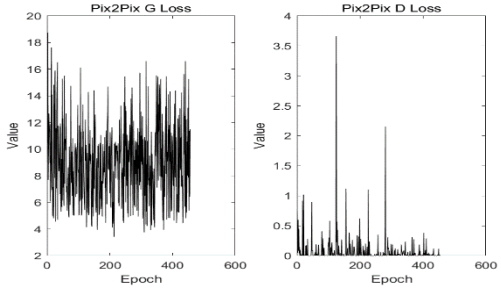


그림 6. Generator, Discriminator Loss of Pix2Pix

Colorizaion의 Generator Loss는 생성망에서 실제 Real Amplitude image을 기반으로 Lab color space로부터 만들어진 Fake Amplitude image와 Real Amplitude image의 Pixel 차이를 줄여주는 Loss이고 이것 또한 Loss가 작을수록 비슷한 이미지를 생성하는 것을 알 수 있다. Generator Loss는 최댓값은 1.5e1이고 최솟값은 3.2e0이다.

Discriminator Loss는 판별망에서 만들어진 image가 Real Amplitude image와 얼마나 비슷한지를 알려주는 Loss이고 식은 Pix2Pix의 Discriminator의 식과 같다. Discriminator Loss의 최댓값은 1.5e0이고 최솟값은 2.0e-2이다.

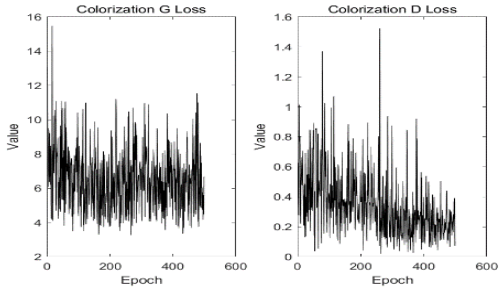


그림 7. Generator, Discriminator Loss of Colorizaion

4. Conclusions

본 연구에서 사용한 방법을 사용하면 FPM으로 사진을 찍지 않더라도 H&E 염색을 하지 않는 세포가 Phase image가 잘 나오는 특성이 있기 때문에 최종적으로 H&E 염색을 하지 않는 세포에서 광학 현미경에서도 세포 염색이 된 이미지를 확보할 수 있고 세포 식별 과정에서 사람이 필수적으로 수행해야 되었던 H&E 염색을 생략할 수 있어 많은 시간, 비용, 작업량을 줄일 수 있고 사람이 수행하면 발생할 수 있는 정확성 또한 해결이 가능하다.

결과로는 Pix2Pix D Loss는 전반적으로 염색이 잘 되는 것으로 보이고 Colorizaion D Loss는 점점 낮아지는 것을 확인할 수 있어 선명도가 좋아지는 것으로 보인다. 결국 만든 이미지에서 조직 패턴과 핵과 세포질 구분이 잘 나타난다. 그러나 이미지 분할된 조직의 형태에 따라 디지털 염색이 되므로 염색의 편차가 나타난다. 또한 digital stained 과정에서 추출 부위에 대한 다양성의 부족과 학습량에 비해 데이터 수의 부족으로 핵으로 인식하는 비율이 높으며 과염색이 되어 조직의 세세한 부분이 나타나지 않은 상황이 발생한다. 따라서 학습 시 추출 부위를 다양하게 하며 데이터의 수도 최소 만장 단위로 증대하면 해결될 것으로 예견된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 보건복지부의 재원으로 디지털 병리 기반의 암 전문 AI 분석 솔루션 개발 사업의 지원을 받아 수행된 연구임. (과제고유번호: HI21C0977)

5.참고 문헌

[1] K. D. Haan. et al. "Deep learning-based transformation of H&E stained tissues into special stains." *Nature Communications*, Vol.12, No.1, p.1-13, 2021

[2] J. T. Gwak. "Digital Pathology Technology Status and Development Direction. " *Electronic Engineering Society*, Vol 44, No.2, p.36-41, 2017

[3] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal. "Cancer statistics, 2016." *CA Cancer Journal for Clinicians*, Vol 66, No.1, p.7-30, 2016

[4] P. Isola, J. Y. Zhu, T. Zhou, A. A. Efros. "Image-to-Image Translation with Conditional Adversarial Networks." *IEEE*, 2017

P-024

갑상선암 조기 진단을 위한 초고화질 촉감 영상 디바이스 연구

조소현 , 이수민 , 이나영 , 이종하*

계명대학교 의과대학 의용공학과

High Resolution Tactile Sensation Diagnosis Imaging System for Thyroid Cancer

So-Hyun Cho , Su-Min Lee , Na-Young Lee , Jong-Ha Lee*

School of Biomedical Engineering, Keimyung University, Korea

*segeberg@kmu.ac.kr

Abstract

In this study, a small probe was used to directly promote thyroid cancer. It can easily check the abnormalities of the initial thyroid tissue without relying on experts to reduce the cost of the existing thyroid examination, as well as enable the initial self-examination of thyroid cancer with high incidence. A multi-layer silicon structure probe module is used to photograph light scattered by elastic changes in thyroid tissue under pressure to obtain a tactile image of the thyroid gland. In the thyroid tissue under pressure, light scatters to the outside depending on the malignant and positive properties. A simple and easy-to-use tactile video system (TSIS) is developed by documenting the characteristics of the organization by using non-invasive technology for analyzing the tactile video and judging the propriety of abnormal tissue.

1. 연구 배경

국가 암 정보센터 통계에 따르면 2019년 갑상선암은 전체 암 발생의 12.0%로 1위를 차지했으며 여성의 경우 2위, 남성의 경우 6위로 높은 발병률을 보인다[1]. 발병 원인은 방사선 노출, 호르몬, 가족력 등 여러 위험인자가 있지만 정확한 원인은 밝혀지지 않았다. 갑상선암은 재발률이 높진 않으나, 대부분 장기 생존을 하는 만큼 재발이 오랜 시간 지난 뒤에 발생할 수 있으며 다른 장기로의 전이 가능성도 커지므로 추적관찰과 조기에 정확한 진단 방법을 구축하는 것이 중요하다[2]. 갑상선암 진단 방법 중 하나는 촉진인데 인간의 촉감을 정량화 하는 것은 난제이다. 따라서 본 연구에서는 이동이 간편하고 저렴한 초 고화질 촉감 영상을 이용하여 촉감을 정량화 하여 1차적인 스크리닝 방법으로써 활용될 수 있는 디바이스를 연구하였다.

제안된 개인형, 모바일형 디바이스는 초기 갑상선 조직의 이상 유무를 쉽게 확인하고, 기존의 갑상선 검사에 드는 큰 비용을 절감할 수 있다. 본 디바이스는 인간의 피부를 묘사한 다층 실리콘 구조와 전반사된 빛을 이용하여 프로브 모듈을 설계하고 스캐닝시 압력이 가해지는 갑상선 조직의 탄성도 변화에 따라 산란되는 빛을 촬영하여 갑상선의 촉감 영상을 획득한다. 획득된 촉감 영상은 Post Processing을 거쳐 조직의 특성을 정량화하고 사용자에게 제시하게 된다. 본 논문의 결과로 간단하고 사용하기 쉬운 갑상선암 촉감 영상 시스템(TSIS)을 개발하고 실험을 통해 그 유효성을 검증하였다.

2.연구 방법

광학 촉각 센서는 탄성 광학 도파관 유닛, 카메라 유닛, 데이터 분석을 위한 컴퓨터로 구성되며 4개의 백색 LED 광원 유닛이 광도파관을 조명한다. 탄성 광학 도파관은 메인 센싱 프로브로 고성능 실리콘 엘라스토머인 PDMS (Polydimethylsiloxane)로 이루어진다. 인간의 손가락 조직을 모방하고 촉각 수준에 도달하기 위해 탄성계수가 다른 3개의 PDMS층을 적층한다. 광학 도파관은 부드럽고 탄성이 있어 단단한 물체의 외력에 의해 도파관이 압축되면 도파관의 접촉 면적이 변형되어 빛이 산란하게 된다. 산란된 빛은 고해상도 카메라에 포착되며 촉각 영상화의 기본 원리는 외력에 의해 임계 각도가 변화하여 발생하는 빛의 산란을 모니터링한다.

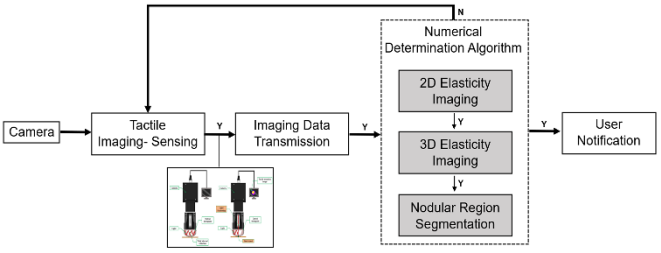


그림 1. 시스템 구성

3개의 PDMS층과 하나의 유리판 층으로 이루어진 도파관에 빛이 주입되면 매질, 공기 및 도파관의 불연속성으로 빛의 작은 부분이 회절된다. 그림 2-a에서 빛이 광 도파관에 완전히 반사되기 때문에 빛의 산란이 없는 ray가 0에 수렴한다. 도파관 상면에 작은 홈이 있다면 빛이 홈에 닿을 때 도파관 표면으로부터 더 많은 빛이 산란된다. 그림 2-b에서 도파관 변형이 시작되는 곳을 지점으로 ray 1(red)와 ray 2(blue)를 추적하였을 때 빛이 변형된 영역에 닿아 도파관 표면에서 산란광이 발생한다는 것을 알 수 있다.

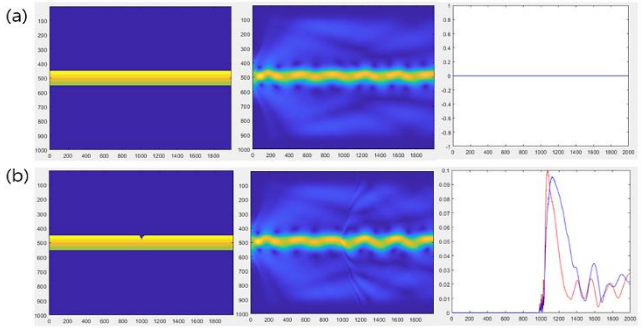


그림 2. (a) 광도파관 내 산란 (b) 도파관 변형으로 인한 광 도파관 내 산란

팬텀의 박힌 결절의 깊이, 크기, 탄성도를 변화시켜 결절종의 특징을 통해 결절 크기 추정치 예측도 가능하다는 것을 입증한다. 탄성도에 따른 촉각 이미지를 비교하기 위해 2D simulation을 통해 Colormap 촉각 데이터를 얻고 이를 3D 탄성 영상 모델을 사용하여 촉각 데이터의 형상을 설명한다.

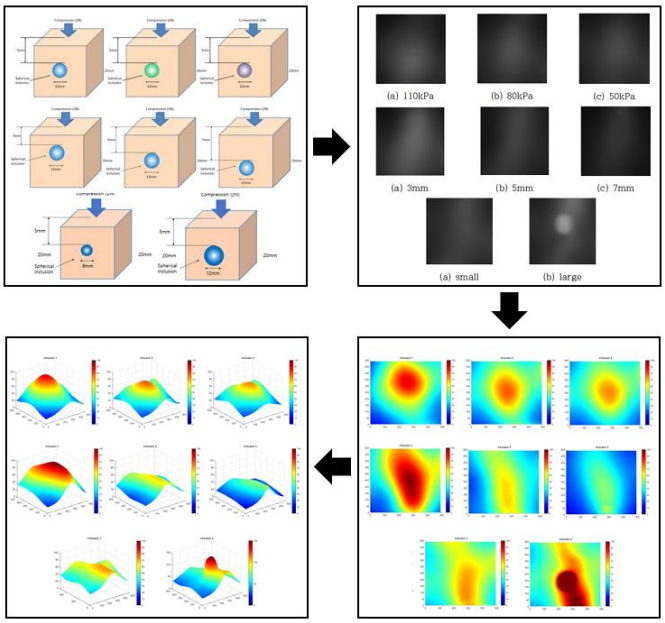


그림 3 . 팬텀의 포함된 결절 data 변화 실험 단계

갑상선 영상에서 결절 부위를 추출하는 알고리즘을 통해 진단 시간과 비용을 즉시 줄여준다. 진단 기기로 촬영한 영상은 빛의 퍼져 나가는 종모양의 형태이기 때문에 기존의 전처리과정 없이는 과다분할이 발생하여 정확한 영역을 추출하는 데 어려움이 있다. 명암 조정에 퍼지 이원화 기법을, 갑상선 결절 후보 영역을 추출하기 위해 등고선 추적 기법을 사용하여 최종 갑상선 결절 부위를 추출한다. 또한 결절종 부위는 피부결을 진단할 수 없는 위치와 크기에서도 정확하게 추출할 수 있다.

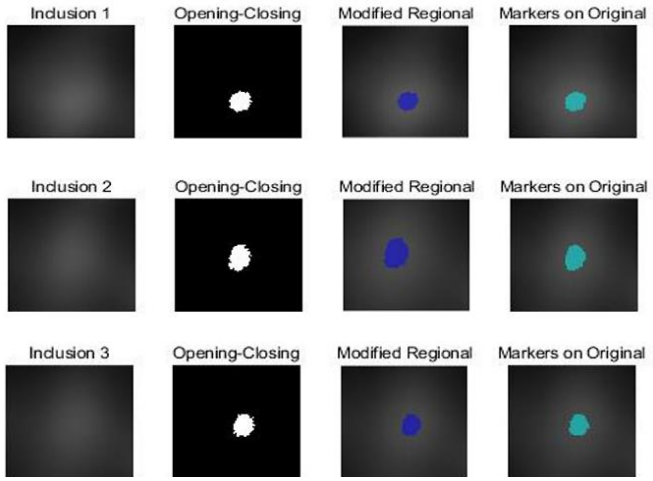


그림 4. 갑상선 종양 추출 알고리즘

3. 연구 결과

조직 내 포함을 특성화 할 수 있는 새로운 촉각 영상 시스템(TSIS)을 설계하고 실험적으로 평가했다. 인간의 피부를 묘사한 다층 광학 도파관 내에서는 전반사(TIR) 원리를 이용해 스캐닝 시 압력이 가해지는 갑상선 조직의 탄성도 변화에 따라 산란되는 빛을 촬영하여 고해상도 촉각 이미지를 얻었다. 실험 결과 포함물의 탄성도가 110kPa일 때 93kPa(그림 6-a), 크기가 12mm일 때 깊이가 3mm일 때 102kPa(그림 6-b), 155kPa(그림 6-c)로 최대값을 획득했다. 포함 크기가 더 커지고 깊이가 더 깊으며 탄성도가 높을수록 추정 민감도가 더 크게 나타났다. 종양과 양성 종양을 조직의 강성으로 구별할 수 있다고 정의한다. 이 과정은 갑상선 종양 감지 및 진단을 위한 촉각진단 기기의 첫 단계이다. 따라서 강성이 높아질수록 z 점수 또한 높아지며 갑상선 내 영역의 상대적 강성을 기반으로 예측하며 지속적인 추적검사가 가능하다.

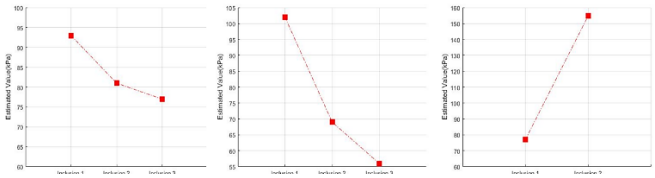


그림 5. 촉각 탄성 시스템 측정 결과

(a) 탄성도의 변화, (b) 깊이의 변화, (c) 크기의 변화

갑상선 촉각 영상 시스템은 80번의 자체 테스트를 통해 결과를 도출하였다. 탄성도, 크기, 깊이의 다양한 환경과 조건을 통해 그림 7과 같이 분류기 성능 평가를 통해 민감도 95%, 특이도 97%로 상당히 높은 정확도를 도출해냈다. 성능 평가를 ROC 곡선으로 나타낸 결과 본 촉각 영상 시스템의 성능은 Perfect curve와 매우 유사하며 높은 정확도로 그려지는 것을 알 수 있었다.

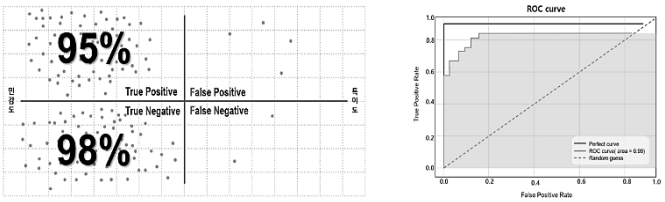


그림 6. 분류기 성능 평가 결과

따라서 본 연구는 즉각적인 진단과 시간 비용이 적게 들도록 결절종을 추출할 수 있으며 비침습적인 자기 주도형 진단기기를 개발했다. 갑상선암의 원격 진료와 정기적인 추적검사 및 정기적 재발 여부 검사까지 가능하며 비침습적 디지털화된 자가 검진 시스템을 기반으로 방사선 피폭이 없으며 시간 및 장소에 제약 없이 손쉽게 진단할 수 있다.

4. Acknowledgements

This research was supported by the Basic Research Program through the National Research Foundation of Korea(NRF), NRF-2022R1I1A3072785

5.참고 문헌

[1] Cancer today: data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Internet]. Lyon:International Agency for Research on Cancer [cited 2021 Mar 22]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/home

[2] 임강현, 정용준, 권순영, “갑상선을 침범한 기관암 환자 1례”, 대한두경부종양학회지, 제34권 제2호, 2018. pp.61-64

P-025

이중 유방촬영술 영상 기반의 유방 종괴 검출을 위한 인공지능 알고리즘

서재원[1], 김영재[2], 김광기[1,2*]

가천대학교 융합의과학과 의용생체공학전공[1]

가천대학교 의용생체공학과[2]

Artificial-intelligence algorithm for breast mass detection based on pair-view mammography

Jae Won Seo[1], Young Jae Kim[2], Kwang Gi Kim[1,2]

[1]Department of Health Sciences and Technology, Gachon Advanced Institute for Health & Sciences and Technology (GAIHST), Gachon University, Incheon, 21565 Republic of Korea

[2]Department of Biomedical Engineering, College of IT Convergence, Gachon University, Gyeonggi-do, Republic of Korea

[*]kimkg.gachon.ac.kr

Abstract

In clinical practice, using two standard mammogram views (cranial-caudal, CC, and mediolateral-oblique, MLO) helps radiologists make more reliable clinical decisions by providing correspondence information. Therefore, this study aimed to investigate the effectiveness of a proposed AI algorithm for improving the performance of breast mass detection by considering the relational information in the whole mammography. To investigate the effectiveness of the proposed method, we compared the performance results with the single and paired view models in the same dataset. The proposed model achieved 0.93 sensitivity, 0.88 precision, and 0.13 false positives per image.

1. 연구 배경

유방암은 전 세계 여성 암 발생률 및 사망률의 주요 원인 중 하나로 그 위험성은 점차 증가하고 있다. 유방 종괴는 암종의 가장 중요한 임상적 증상으로 조기 검출을 통한 진단이 매우 중요하므로 높은 검출률 및 낮은 위양성률을 기반으로 한 정확도의 향상이 요구되고 있다.

유방암 조기 발견 및 진단을 위한 선별검사에서 초기 유방 진단의 주요 영상 모달리티로 유방촬영술(mammography)이 활용된다. 유방촬영술은 촬영 방향에 따라 여러 촬영상이 획득 가능하며, 이러한 여러 촬영상 중에서 기준 촬영기법으로 상하촬영상 (Craniocaudal view, CC view)과 내외사위촬영상(Mediolateral oblique view, MLO view)이 사용된다. 유방암 의심소견을 바탕으로 한 임상의의 판독 시, 두 가지의 기준 촬영상을 모두 이용할 경우, 단일 촬영상만을 이용한 유방촬영술 판독에 비하여 임상적으로 위양성(False positive) 감소 및 검출률 향상에 도움이 되었다고 보고된 바 있다[1].

인공지능 기술의 발달로 최근 의료 영상 기반의 컴퓨터 비전 분야에도 적용되어왔으며, 여러 연구를 통해 해당 기술의 높은 성능 및 효율을 입증해왔다. 인공지능의 한 분야인 합성곱 신경망(convolutional neural network, CNN) 기반의 딥 러닝 기술은 기존의 영상 처리 기반의 컴퓨터 비전 기술에 비하여 높은 정확도 및 일반화된 성능을 보여주면서 유방암 조기진단을 위한 컴퓨터 보조 진단(Computer aided diagnosis) 기술로써 유방 종괴 검출을 위해 다양하게 활용되어왔다[2]. 하지만 유방 종괴 검출을 위한 기존의 인공지능 알고리즘들은 주로 하나의 영상을 기반으로 각 영상에 대하여 개별적으로 종괴를 검출이 진행되었으며, 이 경우 두 가지 기준 영상 간의 일치성 정보는 고려되지 않았다.

일부 연구들에서 두 가지 기준 영상의 일치성 정보를 활용한 검출을 진행하였으나, 각 영상으로부터 추출된 종괴 영역에 대한 패치들 사이의 유사성을 기반으로 한 연구가 진행되었으며[3], 이 경우 특징 추출과정에서 전체 영상에 대한 위치적 정보는 고려되지 않는다. 그럼에도 불구하고, 두 기준 영상의 종괴 패치에 대한 유사성을 반영할 경우 정량적 성능 지표 측면에서 향상된 결과를 보여주면서 두 영상을 활용함에 대한 유효성을 보여주었다.

따라서 본 연구는 전체 유방촬영술 영상의 CC view 및 MLO view를 동시에 활용하는 CNN 기반의 딥 러닝 모델을 제안함으로써 유방 종괴 검출의 성능을 높이고자 하였으며, 본 연구에서 제안한 이중 영상 기반의 알고리즘을 적용한 종괴 검출 알고리즘에 대한 유효성을 확인하기 위해 단일 영상만을 이용한 검출 모델과의 성능을 비교하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구를 위한 실험데이터는 Hologic Inc.(Hologic) 및 GE healthcare(GE) 제조사의 유방촬영술 촬영 장비로부터 수집된 1,636장의 유방촬영술 영상을 활용하였다. 이중 촬영상을 활용하기 위하여 CC view 및 MLO view를 하나의 세트로 818 건 (1,476장)을 모델 학습에 사용하였으며, 학습에 사용하지 않은 나머지 80건(160장)은 성능 검증용 평가 데이터로 활용하였다.

CNN은 채널에 따라 합성곱(Convolution) 연산을 진행하여 각 채널에 따른 정보를 기반으로 특징맵을 추출하기 때문에 그 이점을 살리고자 주변 조직과의 구분이 쉽지 않은 유방 종괴의 대조를 높이도록 영상의 히스토그램 분포를 조절함으로써 흑백 영상인 원본 데이터를 인위적 컬러 영상으로 생성하여 적용하였다.

수집된 유방촬영술 영상의 해상도는 2,560×3,328 또는 3,328×4,096으로 원본 영상을 그대로 사용할 경우, 큰 크기로 인하여 과도한 연산량 및 메모리 문제가 발생하기 때문에 영상의 높이를 기준으로 512픽셀 크기로 줄이고 본 비율에 맞게 패딩을 하여 너비와 높이를 512픽셀 크기로 조절하였다. 학습 데이터의 수는 모델의 성능과 비례하기 때문에 적은 데이터 수를 보완하고자 데이터 증강 기법을

적용하기법을 적용하였으며, 원본 비율에 대한 패딩 영상을 기준으로 좌우 전환 및 상하 전환과 함께 기준 영상의 4/3배 및 2배로 크기를 조절하여 데이터를 증강하였다.

제안하는 이중 영상 기반의 인공지능 모델 구조는 의료 영상 분할에서 우수한 성능을 보이며 많은 연구에 활용되는 인코더 및 디코더로 구성된 U-shape 구조로 이루어져 있다. 이중 영상 기반의 두 가지 기준 영상의 가중치를 공유하기 위하여 Squeeze and excitation(SE) 기법을 적용하였다. SE 기법은 합성곱 연산으로부터 추출된 특징맵들을 채널별 평균값으로 정보를 압축하는 Squeeze 연산 과정과 압축된 정보를 이용하여 각 특징맵들의 중요도를 스케일링하여 스칼라 곱을 통해 가중치를 부여하는 excitation 연산 과정으로 구성되어 있다[4]. 그림 1은 제안한 모델 구조의 예시이다.

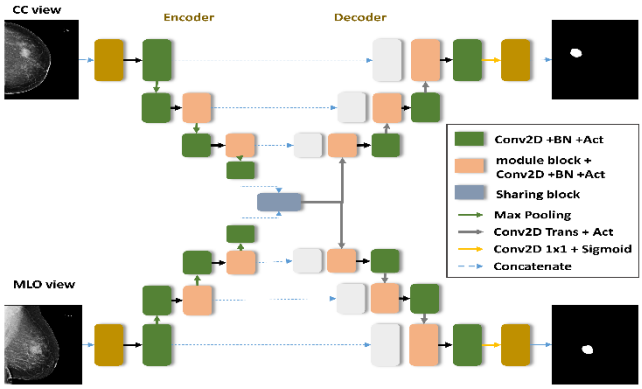


그림 1. 이중 영상을 활용하는 모델 구조 예시.

3. 연구 결과

표 1은 Confidence 임계값 0.1 및 Intersection of Union(IoU) 임계값 0.1에서의 각 인코더 및 데이터(GE, Hologic)에 따른 단일 영상 기반의 모델과 제안한 다중 영상 기반의 구조의 모델로부터 얻은 결과를 보여준다.

Confidence 임계값 0.2 및 Intersection of Union(IoU) 임계값 0.1에서, Resnet50 기반의 인코더를 활용한 Unet 모델에서, 단일 영상 기반 구조의 모델은 0.89의 sensitivity와 0.30의 FPPI, 이중 영상 기반 구조 모델은 0.91의 sensitivity와 0.14의 FPPI의 성능을 보였다. 또한 기본 Unet 기반 모델에서, 단일 영상 기반 구조의 모델은 0.87의 sensitivity와 0.45의 FPPI, 이중 영상 기반 구조 모델은 0.89의 sensitivity와 0.30의 FPPI의 성능을 보였다.

Manufacturer	GE				Hologic			
Encoder	Basic		Resnet50		Basic		Resnet50	
View	single	pair	single	**pair**	single	pair	single	**pair**
Sensitivity	0.78	0.87	0.83	**0.87**	0.92	0.90	0.92	**0.93**
Precision	0.60	0.66	0.70	**0.86**	0.69	0.80	0.77	**0.88**
FPPI	0.52	0.44	0.35	**0.15**	0.42	0.23	0.27	**0.13**

표 1. 각 모델 및 데이터의 제조사에 따른 성능 평가 결과로, 각 수치별 최고값을 굵은 글씨로 표시함.

그림 2은 각 모델 결과에 따른 Free-Response Operating Characteristic (FROC) curve를 보여준다. 기본 Unet에 비해 Resnet50기반의 인코더를 활용할 경우와 제안한 이중 영상 기반의 네트워크 구조를 활용할 때 sensitivity, Precision 및 FPPI에서 더 높은 성능을 보였다. 해당 결과는 제안한 네트워크 구조를 통해 두 기준 영상들의 특징맵 추출 과정에서 종괴 검출에 관한 유의미한 정보를 공유했음을 보여주며, 이를 통해 CNN 기반의 네트워크에서 특징맵을 추출할 때 두 영상 간의 일치성에 대한 정보가 종괴 검출에 도움이 되었음을 알 수 있다.

그림 2는 각 인코더 별 이중 영상 및 단일 영상 기반의 모델로부터 얻어진 결과로부터 설정된 검출 영역 이미지 결과 예시를 보여주며, 같은 환자의 다른 촬영 각도에 대한 영상(CC, MLO)에 대하여 단일영상에 비하여 이중 영상을 활용한 결과에서 위양성 및 위음성 발생이 줄었음을 보여준다.

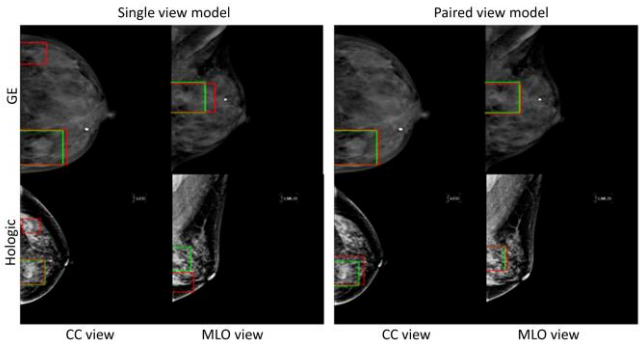


그림 2. 각 모델 및 기기에 따른 예측 결과 예시로, 초록 사각형은 정답 영역, 빨간 사각형은 모델로부터 예측된 결과 영역을 표현.

추후 더 높은 성능의 검출률 달성을 위하여 해당 알고리즘을 응용하여 다양한 구조의 네트워크에 적용할 수 있으며, 다양한 기기로부터 수집된 데이터 및 다른 모달리티의 유방 진단 영상에 적용하여 컴퓨터 보조 진단 기술로써 임상의의 유방 종괴 검출 및 진단에 도움이 될 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

This research was funded by the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korean government (Ministry of Science and ICT, Ministry of Trade, Industry and Energy, Ministry of Health & Welfare, Ministry of Food and Drug Safety) (Project Number: 202011B06-02).

5.참고 문헌

[1]R.M. Warren, S. Duffy, and S. Bashir, The value of the second view in screening mammography. Br. J. Radiol. Vol.69, pp. 105–108, 1996.

[2]T.G. Debelee, F. Schwenker, A. Ibenthal, and D. Yohannes. Survey of deep learning in breast cancer image analysis. Evolving Systems, Vol.11, pp. 143–163, 2020.

[3]Y. Yan, P. Conze, M. Lamard, G. Quellec, B. Cochener, and G. Coatrieux. Towards improved breast mass detection using dual-view mammogram matching, Med Image Anal, Vol.71, 102083, 2021.

[4]J. Hu, L. Shen, and G. Sun, Squeeze-and-excitation networks. CVPR, pp. 7132-7141, 2018.

P-026

수술 전 임상지표와 CNN을 활용한 회전근개 파열 환자의 예후 예측 모델 개발

이기표[1], 김영재[2*], 김광기[3*]

가천대학교 융합의과학원 융합의과학과[1]

가천대학교 IT융합대학 의공학과[2]

가천대학교 의과대학 의공학교실[3]

Development of Prognostic Prediction model for patients with rotator cuff tear using preoperative clinical indicators with CNN

Gi Pyo Lee[1], Young Jae Kim[2], Kwang Gi Kim[3*]

Department of Health Sciences and Technology, GAIHST, Gachon University, Incheon, Korea
Department of Biomedical Engineering, College of IT Convergence, Gachon University, Gyeonggi-do, Korea
Department of Biomedical Engineering Medical Center, College of Medicine, Gachon University, Incheon, Korea
*kimkg@gachon.ac.kr

Abstract

The rotator cuff rupture of the shoulder joint accounts for the largest proportion of shoulder joint disease, and post-operative prognosis observation is very important. For these, our model was designed to predict post-operative index values by combining image feature and pre-operative index values by converting three MRI images into RGB superposition images and inputting them into CNN models and pre-operative index values together. As a CNN model, ResNet50 was used, and the performance of a single ResNet50 learning model was compared with that of the proposed model. We predicted post-operative index values for visual analogues scale (VAS), further elevation (FE), external rotation at side (ERS), internal rotation at post (IRP), constant score, american shoulder and elbow surgeons (ASES), and postoperative indicators. The performance of the proposed model in all index predictions was very high, and the prediction index values were very similar to the ground truth (R2 score 0.9593 and MSE 1.97 of VAS, R2 score 0.9989 and MSE 0.19 of ERS).

1. 연구 배경

견관절의 회전근개 파열은 견관절 질환에서 가장 큰 비중을 차지하고 있다. 최근 질병 다빈도 순위에서 어깨 회전근개 파열을 49위에서 11위로 상승하였다[1]. 이에 대한 정확한 진단은 어깨 기능 회복에 매우 중요하며, 재파열의 빈도 또한 대략 11-57%로 보고되고 있다[2-4]. 또한 환자의 재활과 재파열 방지를 위해서는 수술 후 예후 관찰이 매우 중요하다. 본 연구는 정형외과 견주관절 분야의 회전근개 파열 환자에 대한 관절경적 회전근개 봉합술 이후 예후 지표를 예측하기 위하여 MRI 영상과 수술 이전 예후 지표를 활용한 새로운 모델을 제안한다.

2.연구 방법

본 연구에서는 회전근개 파열로 가천대 길병원을 방문한 환자 126명의 데이터를 수집하였다. 방문한 환자의 회전근개 봉합 수술 이전에 촬영한 MRI 슬라이스 이미지과 수술 전과 후의 측정한 임상 및 검사지표를 함께 수집하였다. 임상지표로는 visual analogue scale (VAS), further elevation (FE), external rotation at side (ERS), internal rotation at post (IRP), Constant score, american shoulder and elbow surgeons (ASES) score를 수집하였다.

수술 후 예후 결과 예측을 위하여 CNN을 사용하여 수술 전 자기공명영상 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)에서 영상에서의 특성 정보(feature)를 추출하고 수술 전 측정한 임상지표를 CNN 모델의 마지막 레이어에 결합하여(concatenate) 수술 후 지표를 예측하는 모델을 개발하였다. 이미지 특성 추출을 위하여 ResNet50 모델[5]을 사용하였으며, 입력한 수술 전 지표 값은 1개의 Dense 레이어를 거친 후 ResNet50의 마지막 층과 결합하고 Dense 레이어를 거쳐 수술 후 지표 값을 예측하도록 설계하였다. 그림 2는 제안한 CNN 결합 모델의 아키텍처를 나타냈다.

임상에서 정형외과 전문의는 회전근개 파열을 판단하기 위해서 각각 axial, sagittal, coronal view에서 촬영한 MRI 영상을 동시에 확인한다. 이러한 정보를 활용하기 위해 각 view에서 촬영한 MRI 영상을 RGB 중첩 방식을 적용하여 3개의 view에서 촬영한 영상을 하나의 영상으로 생성하였다. 그림 1은 각 영상을 중첩하여 RGB 중첩 이미지를 생성하는 방법을 보여준다. RGB 중첩 이미지는 개발한 예측 모델의 CNN 모델의 입력 영상으로 사용하여 추출한 영상의 특성 정보가 복합적인 정보를 포함하여 모델의 예측에 도움을 줄

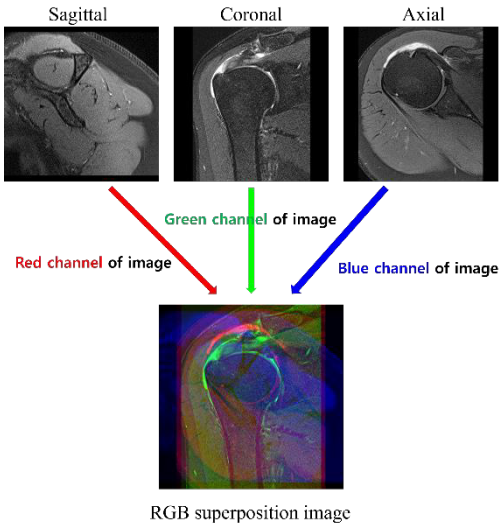


그림 1. Axial, Coronal, Sagittal 영상을 중첩하여 생성한 RGB 중첩 이미지.

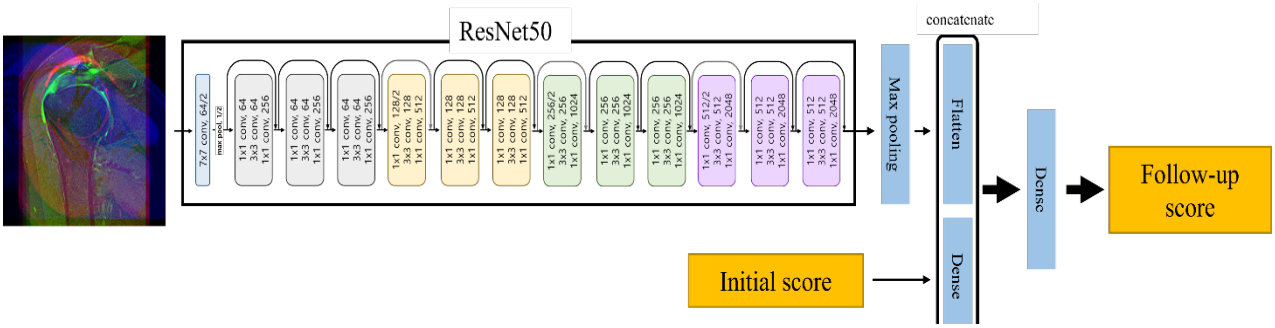


그림 2. 수술 후 예후 예측을 위한 CNN 결합 모델 아키텍처

수 있도록 설계하였다.

모델 학습을 위하여 5-fold 교차검증을 진행하였으며, 전체 데이터를 6:2:2 비율로 나누어지도록 하여 학습 데이터 75명, 검증 데이터 25명, 테스트 데이터 26명으로 구성하여 교차검증 학습을 진행하였다.

딥러닝 학습은 NVIDIA GeForce RTX 2080 Ti 11GB (NVIDIA, Santa Clara, CA, USA)을 사용하였으며, python 3.7.11, Tensorflow-GPU 1.13.1, Keras 2.3.0, Open-CV 4.1.1 라이브러리를 활용하였다. 학습 하이퍼파라미터는 옵티마이저(Optimizer) Adam, 손실 함수(Loss function) mean_absolure_error(MAE), 에폭(Epochs) 150, 배치사이즈(batch size) 8, 학습률(Learning rate) 0.001로 설정하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서 제안한 예측 모델의 성능을 확인하기 위하여 MRI 영상 정보만을 사용하여 예후를 예측하는 모델과 영상 정보와 Initial score를 함께 활용하여 예후를 예측하는 제안한 모델의 예측 성능을 비교하였다. 비교지표로는 R2 score와 Mean Square Error (MSE)를 사용하였으며, 교차검증을 통해 생성된 결과들의 평균을 최종 모델의 학습 성능으로 결정하였다.

표1은 각 VAS, FE, ERS, IRP, Constant score, ASES score 지표들에 대한 모델의 성능을 나타냈다. 모든 지표 예측 결과에서 ResNet50과 Initial score를 함께 사용한 모델의 성능이 매우 높게 나타났다. 특히, VAS와 ERS 지표 예측 결과에서는 MSE가 각 1.97, 0.19로 나타나 실제 지표 값과 모델의 예측 결과가 매우 유사한 것을 알 수 있다.

MRI 영상과 ResNet50 단일 모델만을 사용하여 지표 값을 예측한 결과는 R2 score가 음수로 나타난 것을 확인할 수 있다. 음수가 나올 경우는 오차가 편차보다 크기 때문에 모두 일관 평균으로 예측하는 것보다 모델의 성능이 떨어진다는 것을 의미한다 [6-7]. 이를 통해 MRI 영상만을 이용한 CNN 모델의 예측 성능은 매우 떨어지는 것을 확인하였다. 하지만 CNN과 지표 성능을 함께 사용한 경우 높은 R2 score와 MSE를 보여 모델의 성능이 우수한 것을 확인하였다.

회전근개 파열에 대하여 정확한 예측이 가능할 경우 수술적 치료에 대하여 효율적인 적용이 가능하며, 인위적으로 변화를 일으킬 수 있는 수술 기술이나 의료기기 등에 대한 영향을 분석하여 효과를 극대화 시킬 수 있다. 예후 예측 모델을 바탕으로 MRI 이미지와 수술 후 기간, 다양한 수술 전 측정지표 등을 활용하여 수술 후 재파열 여부를 판단할 수 있는 학습 모델을 개발해 나갈 계획이며, 추가 환자 데이터 수집을 통해 성능 고도화를 진행해 나갈 계획이다.

향후 재파열 여부에 대한 예측 모델 개발을 통해 수술 전후 환자의 활동 강도(운동, 직업 등)에 대한 의학적 조언이 가능하며, 예후를 호전시킬 수 있도록 수술 전후에 개선 가능한 요인들에 대한 개선을 통해서 예후 향상이 가능하다.

4. Acknowledgements

This research was supported by the MSIT (Ministry of Science and ICT), Korea, under the ITRC (Information Technology Research Center) support program (IITP-2022-2017-0-01630) supervised by the IITP (Institute for Information & communications Technology Promotion).

5. 참고 문헌

[1] "오십견과 회전근개 파열의 차이", http://news.khan.co.kr/kh_news/khan_art_view.html?artid=201609011057018&code=940601, 경향신문, 2016

[2] Sang-Jin Shin, Young-Won Ko, and Ju-Yeob Lee. "Traumatic anterior shoulder dislocation in elderly patients," Arthroscopy and Orthopedic Sports Medicine,Vol. 3, No. 1, 2016. p. 24-31,

[3] Lee YS, Jeong JY, Park CD, Kang SG, Yoo JC. Evaluation of the risk factors for a rotator cuff retear after repair surgery. Am J Sports Med. 2017;45:1755-61.

[4] Lee HJ, Joo IH, Hur JM, Oh HK, Lee BG. "회전근 개 파열 봉합술 후 재파열 환자에서 불량한 임상 결과의 원인 인자". J Korean Orthop Assoc. Vol. 56, No. 1, 2021. P.61-67.

[5] He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J. "Deep residual learning for image recognition". In: Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016. p. 770-778.

[6] Kundu, R. K., Islam, R., Calyam, P., & Hoque, K. A. "TruVR: Trustworthy Cybersickness Detection using Explainable Machine Learning". arXiv preprint arXiv:2209.05257, 2022.

[7] A. Y. Saleh and L. Baiwei, "Dengue Prediction Using Deep Learning With Long Short-Term Memory," 2021 1st International Conference on Emerging Smart Technologies and Applications (eSmarTA), 2021, p.1-5,

	ResNet50+Initial score		ResNet50	
	R2 score	MSE	R2 score	MSE
VAS	0.9593	1.97	-0.2734	2.35
FE	0.6741	111.34	-0.5255	525.27
ERS	0.9989	0.19	-0.3498	252.78
IRP	0.6818	2.89	-0.0397	9.37
Constant score	0.921	13.98	-0.2503	237.12
ASES score	0.9376	12.94	-0.4352	293.08

표 1. ResNet50 단일 모델과 ResNet50+Initial score 복합 모델의 성능 결과

P-027

디지털 영상에서 사시 진단을 위한 AI 의료 진단 소프트웨어 개발

문새별 [1*], 김영재 [1,2], 양희경 [3], 황정민 [3] 김광기 [1,2,4,5]

가천대 길병원 의료기기 R&D 센터 [1]

가천대학교 IT 융합대학 의공학과 [2]

분당서울대학교병원 안과 [3]

가천대학교 의과대학 의예과 [4]

가천대학교 보건과학대학, 가천융합의과학원(GAIHST) [5]

Development of AI medical diagnostic software for Strabismus diagnosis in digital images

Sae Byeol Mun[1*], Young Jae Kim[1,2], Hee Kyung Yang[3], Jeong Min Hwang[3], Kwang Gi Kim[1,2,4,5]

Medical Devices R&D Center, Gachon University Gil Hospital, Incheon, 21565 Republic of Korea[1]

Department of Biomedical Engineering, College of IT Convergence, Gachon University, Gyeonggi-do, Republic of Korea[2]

Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea[3]

Pre-medicine Course, College of Medicine, Gachon University, Incheon, 21565 Republic of Korea[4]

Department of Health Sciences and Technology, Gachon Advanced Institute for Health & Sciences and Technology (GAIHST), Gachon University, Incheon, 21565 Republic of Korea[5]

*saebyeolm@gmail.com

Abstract

In order to diagnose Strabismus, measurement of Strabismus angle is required. However, since the existing Strabismus angle measurement method is measured by visual observation, there is a possibility of error. Therefore, this study proposes AI-based medical diagnostic software to supplement the problems of these clinical measurement methods and to apply kappa angle to reliably and conveniently measure Strabismus angle. The performance of the model for segmenting Eyelids and Corneal limbus showed excellent segmentation performance at 95.90% and 95.30%, respectively. Strabismus angle measured in the developed software also showed statistically significant differences(P=0.0001) in clinical outcomes.

1. 연구 배경

사시란 두 눈의 시선이 다른 방향을 가리키는 경우를 말한다. 사시 진단을 위해 시선의 편차가 존재하는 안구의 편위각을 측정하기 위해서는 양안의 동공 중심선(Pupillary axis)을 기준으로 사이각 측정이 필요하다. 하지만 임상적으로 동공 중심선과 실제 시선의 주시축은 절점에서 미세한 각이 존재한다. 이 동공 중심선과 주시축이 절점에서 이루는 각으로 정의하는 카파각(Angle kappa)은 정확한 안위 측정을 위해서 필수적이다[1].

임상에서는 사시를 진단하기 위해 일반적으로 프리즘 가림 검사(Prism cover test)와 허쉬버그 검사(Hirschberg's test), 크림스키 검사(Krimsky's test)를 이용한다[2-4]. 그러나 육안으로 관찰하여 측정하는 기존의 사시각 측정 방식은 정확한 카파각 보정 방식을 통한 눈의 편위(Deviation) 정도를 파악하기 어려운 문제점이 존재한다.

따라서 본 연구에서는 이러한 임상 측정 방법의 문제점들을 보완가능하고 카파각을 적용하여 사시각을 신뢰성있고 편리하게 측정하기 위한 AI 기반의 의료 진단 소프트웨어를 제안한다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 다양한 성별과 나이를 가진 92 명의 나인게이즈(9-gaze) 영상을 활용하였다. 9-gaze 란 정면을 포함하여 좌상, 중상, 우상, 좌중, 우중, 좌하, 중하, 우하, 총 9 가지 주시 방향을 의미한다(그림 1). 각 테스트 영상은 2:3 비율의 다양한 크기를 가지는 이미지를 2544 × 1696 크기의 RGB 영상으로 고정하여 사용하였다. 영상 촬영 시에는



그림 1. 사시각 측정을 위한 9-gaze 영상

허쉬버그검사법을 이용하여 촬영하였다. 이는 피검자의 얼굴 정면에서 33 cm 정도 떨어진 위치에서 두 눈에 펜라이트를 사용하여 불빛을 비추었을 때, 두 눈의 정렬이 바른 경우 각막의 한가운데 각막 중심선이 맺히는 원리를 이용한 검사이다[5]. 카파각 측정을 위해서는 각막 반사점(Corneal reflection point, CRP)이 중요한 요소이기 때문에 정면 영상에 반드시 각막 반사점이 포함되도록 하였다. 사시각 측정에 사용되는 눈꺼풀(Eyelids)과 각막

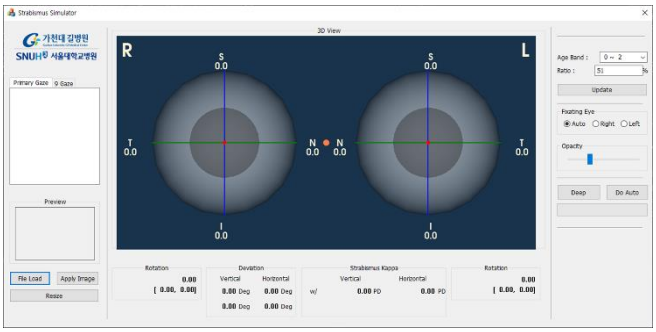


그림 2. 개발된 소프트웨어의 초기 화면

윤부(Corneal limbus) 영역을 분할하기 위해 92 명의 9-gaze 영상 828 장을 활용하여 2 차원 딥러닝 모델을 학습하였다. 실험 데이터는 크기가 512x512 인 24bits RGB 파일로 다운샘플링하여 사용되었으며 훈련 영상(Training Data)와 검증 영상(Validation Data), 테스트 영상(Test Data)의 비는 72:10:10 으로 설정했다. 딥러닝 모델은 U-Net 의 2 차원 분할 네트워크를 기반으로 학습하였다.

학습된 모델을 이용하여 눈꺼풀과 각막 윤부 영역 영상을 획득하고 향후 단계에서 필요한 각종 정보(각막의 직경, 각막의 센터, 각막 반사점 영역)들을 수집하였다. 각막의 직경과 센터는 분할된 각막 윤부 영역에서 시선의 방향 벡터 정보를 적용하여 가장 적절하게 매칭되는 원을 찾아 그 반지름과 센터를 이용하였다. 각막 반사점은 분할된 각막 윤부 영역 내부에 있을 것이라 판단하여, 내부 영역에서 일정 임곗값 이상의 영역 중 최대 영역을 각막 반사점 영역이라고 인식하였다.

이때 각막 반사점의 경우 정면 영상에서는 뚜렷하게 나타나지만, 측면을 바라보는 영상에 대해서는 올바른 위치에 나타나지 않거나 보이지 않는 경향이 있다. 따라서 측면 영상의 각막 반사점의 경우에는 정면 영상과 측면 영상을 정합하여 정면 영상에서 구해진 각막 반사점을 나타낼 수 있도록 하였다.

사시각 측정에 앞서 프로그램에서 내부적으로 정면 영상에서 구한 양쪽 눈의 각막의 센터와 각막 반사점의 위치를 비교하여 자동적으로 주시안과 사시안을 결정하도록 하였으며, 검출된 정보를 이용하여 시각화를 위한 3 차원 모델을 위치시키도록 하였다. 이후 각막의 센터와 각막 반사점을 이용하여 동공 중심선과 주시축을 계산하여 카파각을 측정하고, 수직, 수평에 대해 카파각을 적용한 사시각을 구하였다. 최종적으로 구해진 사시각은 프리즘 디옵터로 변환하여 표기하였다. 이렇게 개발된 소프트웨어의 초기 화면은 그림 2 와 같다.

3. 연구 결과

훈련 모델의 Eyelids 와 Corneal limbus 의 분할 성능은 이미지 등에서 정답 이미지와 예측 이미지 간의 일치 정도를 정량적으로 산출하기 위해서 사용하는 지표인 다이스 유사 계수(Dice similarity coefficient, DSC)를 통해 나타냈다(식 1).

$$\mathbf{DSC} = \frac{2TP}{(TP + FP) + (TP + FN)} \qquad (1)$$

DSC 는 Eyelids 와 Corneal limbus 각각 95.90%와 95.30%로 우수한 분할 성능을 보였다. 이렇게 측정된 사시각의 유효성을 평가하기 위해 임상에서 측정된 검사 결과와 상관관계를 분석하였다. 13 명의 환자 영상을 대상으로 임상데이터와 스프트웨어 상에서 측정된 사시각을 비교하였으며(그림 3), 통계적으로 유의한 차이(P=0.0001)를

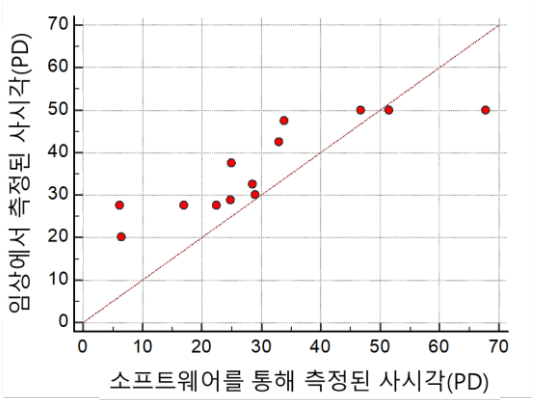


그림 3. 임상데이터와 개발된 소프트웨어를 통해 측정된 사시각의 상관 관계

나타냈다. 임상 결과에 대해 개발된 소프트웨어의 실행 화면은 그림 4 와 같다.

결론적으로 본 연구에서는 사시 환자의 9-gaze 영상을 활용하여 자동으로 사시각을 측정하고 이를 시각화하는 소프트웨어를 개발하였다. 그 결과, 임상에서의 검사 결과와 소프트웨어를 통해 측정된 사시각은 높은 상관 관계를 나타냈다. 또한 개발된 소프트웨어는 정면을 주시하는 환자 영상뿐만 아니라, 좌상, 중상, 우상, 좌중, 우중, 좌하, 중하 그리고 우하 이렇게 총 9 개의 방향인 영상에 대해서도 분석할 수 있다. 이는 사시의 흔한 원인이 되는 외안근 검사에 있어서도 큰 도움이 될 것이라 예상된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2022 년도 한국지능정보사회진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임 (202205240001)

5. 참고 문헌

[1] Youn Hong Jeong. "The Analysis of Eye Position by Hirschberg``s Test and Alternating Prism Cover Test". The Korean Journal of Vision Science, vol. 16, pp.199-205, 2014.

[2] Z. D. Yu, and G. Seelig. "Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions." *Nature chemistry*,Vol 3, No.2, p.103-113, 2011

[3] Q. Lulu, and E. Winfree. "Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades." *Science,* Vol 332. No. 6034, p.1196-1201, 2011

[4] J. Cheulhee, and A. D. Ellington. "Diagnostic applications of nucleic acid circuits." *Accounts of chemical research,* Vol 47, No.6, p1825-183, 2014

[5] 양희경, and 정재호. "소아 사시의 진단과 치료." Journal of the Korean Medical Association 62.6 (2019): 325-332.

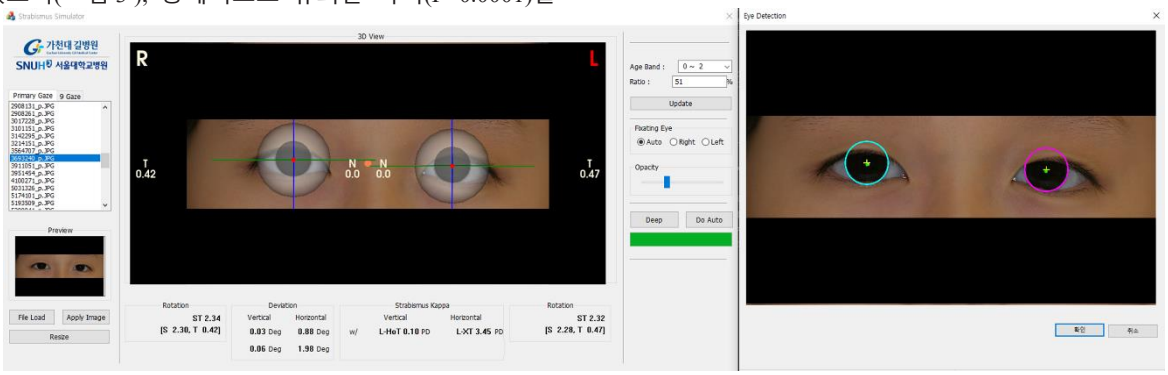


그림 4. 개발된 소프트웨어의 실행 화면

P-028

다양한 객체 검출 모델을 활용한 후두 내시경 영상에서의 종양 검출

이소현[1*], 김영재[1,2], 김광기[1,2*]

가천대학교 길병원 의료기기 R&D 센터[1]

가천대학교 IT융합대학 의공학과[2]

Tumor detection in laryngoscope images using various object detection models

Sohyeon Lee[1*] Youngjae Kim[1,2] Kwanggi Kim[1,2*]

Dept. of Biomedical Engineering, Gill Hospital Medical Devices R&D Center[1]

Dept of Biomedical Engineering, College of IT Convergence, Gachon University[2]

*99lsh0319@gmail.com

Abstract

Research on the development of diagnostic assistance technology using artificial intelligence technology is being actively conducted. In particular, there are many studies that analyze and classify MRI and CT images, but few studies that incorporate artificial intelligence technology in the field of endoscopy. In addition, there is a deviation in the results of readings from endoscopic images depending on the skill level of the clinician, and there are cases where even a skilled person cannot find a microscopic tumor. Therefore, it is necessary to develop a diagnostic assistance technology to reduce the deviation of image reading and to keep the accuracy constant.

1. 연구 배경

후두에 발생하는 질환인 후두암은 전체 암 발생률의 약 2~5%를 차지한다. 이 질병은 흡연과 동반된 잦은 음주나 비타민 결핍, 특정 종류의 인유두종 바이러스가 원인이며, 최근에는 위식도 역류가 후두암과 관련이 있다고 알려져 있다. 대표적인 후두암 증상은 음성 변화나 음식물을 삼킬 때 나타나는 통증이며, 피를 토하거나 목에 딱딱한 혹이 만져지는 것도 후두암의 증상 중 하나이다.[1]

얇고 유연한 투시관을 이용해 후두를 관찰하여 임상의의 판단 하에 이상 소견이 발견되면 조직 검체를 채취해 종양의 악성 여부 등을 확인한다. 후두암은 진행 정도에 따라 1~4기로 나뉘며 1기와 2기의 경우는 조기 후두암에 3기와 4기는 진행성 후두암에 해당된다. 조기 후두암의 경우에는 간단한 수술적 요법과 방사선 요법으로 5년 생존율이 85%~95%까지 보고되고 있으며 종양이 전이된 진행성 후두암의 경우 절제술과 방사선 요법으로 치료를 진행해야 한다.[2]

후두암의 경우 내시경 영상 판독 결과에 편차가 발생하는 까다로운 질환이다. 주로 대형 의료기관 중심으로 진단 및 치료하며 두경부 암 분야의 전문임상의가 상주하지 않은 중소형 의료기관들의 경우 영상 판독의 전문성이 떨어지거나 임상의의 숙련도에 따라 미세 종양을 찾아내지 못하는 경우도 있다. 이에 영상 판독의 편차와 정확도를 일정한 수준으로 판단할 수 있도록 인공지능기술을 활용한 진단보조기술 개발이 필요하다.

최근 인공지능 기술을 활용하여 MRI, 현미경, CT영상에서 임상적으로 유효성을 가진 진단 및 예측을 하는 연구개발이 활발히 이루어지고 있으나 인공지능 기술을 후두 내시경 영상에 결합한 연구는 전 세계적으로 전무한 상황이다.[3]

본 연구에서는 후두 내시경 영상에서의 종양의 위치를 탐지하는 모델을 개발하여 임상의의 진단을 보조할 수 있는 진단보조기술을 제안하고자한다.

2.연구 방법

2-1 데이터

본 연구에 사용된 데이터는 가천대학교 길병원에서 후두경 검사를 받은 성인 환자들에서 얻은 1500장의 데이터를 사용하였다. 1500장의 데이터는 정상 데이터 500장, 악성 데이터 500장, 양성 데이터 500장으로 구성되어 있다. 수집된 데이터를 기반으로 8:1:1 비율로 나눠 학습 데이터와 검증 데이터, 평가 데이터로 사용하였다.



(a) (b) (c)

그림1. 데이터 구성: (a)정상, (b)양성, (c)악성

2-2 학습 모델 및 환경

내시경 영상에서의 종양 검출을 위해 단일 단계 객체 탐지 모델인 RetinaNet과 Yolov6를 사용하였다.

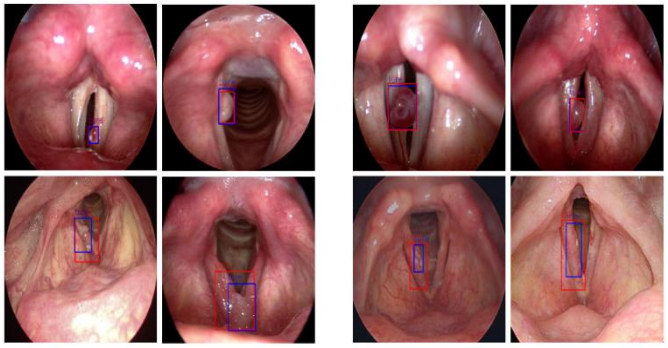
본 연구에서의 학습 환경은 이미지 사이즈 640x640, 학습 횟수 200으로 통일하고 배치사이즈는 RetinaNet모델은 1, Yolov6모델은 16으로 설정하였다. 또한, 개발된 모델에 대한 성능 평가는 Precision-Rcall Curve와 Average Precision(AP)로 나타내었다.

정밀도(Precision)는 모델이 병변이 있다고 예측한 것 중에 제대로 찾은 것의 비율을 말하며 재현율(Recall)은 실제 병변이 있는 데이터 중 모델이 예측한 것의 비율이다. Precision-Rcall Curve는 신뢰도 값에 대해서 임계값을 변화하면서 성능을 평가하는 방법이며 Precision-Rcall Curve에서 선 아래쪽 면적을 계산한 것이 Average Precision(AP)이다.

3. 연구 결과

평가 데이터는 병변이 존재하는 데이터가 100장, 병변이 존재하지 않는 데이터 50장으로 구성되어 있다. RetinaNet모델은 평가 데이터 150장 중 95장이 병변이 있다고 예측하였고 그 중 93장이 실제로 병변이 있는 데이터이다. Yolov6모델은 94장이 병변이 있다고 예측하였고

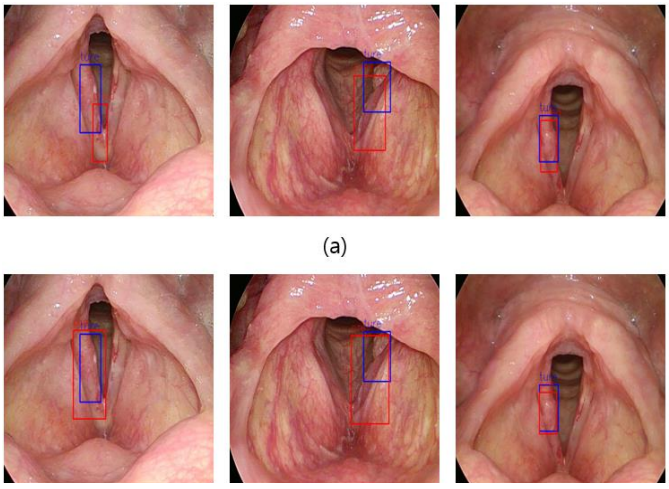
그 중 93장이 실제로 병변이 있는 데이터이다.



(a) (b)

그림 2. 실제 병변의 위치와 검출된 병변의 위치:
(a) RetinaNet (b) Yolov6

그림2와 같이 RetinaNet과 Yolov6 모두 모델이 예측한 병변의 영역이 실제 병변의 영역과 근접하게 검출했음을 볼 수 있다. 양성 데이터의 경우 병변의 영역을 정교하게 검출했지만 악성 데이터의 경우에는 실제 영역보다 넓게 검출했음을 볼 수 있다. 또한, 두 모델의 차이를 병변의 위치를 찾기 힘든 데이터에서 확인했다. 그림 3처럼 Yolv6모델이 ReinaNet모델 보다 병변을 검출할 때 실제 병변의 영역에 가깝게 검출하는 것을 볼 수 있었다.



(a)

그림 2. 병변 검출이 어려운 데이터에서 모델이 예측한 병변의 위치:
(a) RetinaNet (b) Yolov6

모델이 예측한 데이터에 대해 성능 평가를 진행하였고 임계값에 따른 정밀도(precision)와 재현율(recall)의 변화를 확인하기 위해 임계값을 0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.8, 0.9로 변경하면서 설정된 임계값 이상인 데이터에서의 결과를 그림 3과 같이 표로 작성하였다. 임계 값을 0.5로 설정하였을 때 RetinaNet 모델은 98%의 정밀도와 91%의 재현율을 가지며 Yolov6모델은 97%의 정밀도와 98%의 재현율을 갖는다. 임계 값을 0.7이상으로 설정하였을 때 RetinaNet모델의 경우 98%의 정밀도, 89%의 재현율을 Yolov6 모델의 경우 100%의 정밀도, 89%의 재현율을 나타냈다. 두 모델이 예측한 결과에 대한 Average Precision(AP) 값은 RetinaNet모델의 경우 0.19이며

probability	TP	FN	FP	precision	recall	FP/image
0.1	93	3	2	0.978	0.948	0.02
0.5	90	6	1	0.989	0.918	0.01
0.7	88	8	1	0.988	0.897	0.01
0.9	80	16	1	0.987	0.816	0.01

(a)

probability	TP	FN	FP	precision	recall	FP/image
0.1	96	1	2	0.975	0.989	0.02
0.5	96	1	2	0.975	0.989	0.02
0.7	87	10	0	1.0	0.896	0
0.9	23	74	0	1.0	0.237	0

(b)

그림 4. 각 임계값에 따른 정밀도(precision)와 재현율(recall)
(a) RetinaNet, (b) Yolov6

Yolov6모델의 경우 0.57이다.

본 연구에서 평가 데이터로 사용한 수가 적기 때문에 개발된 모델의 신뢰도를 향상시키기 위해 학습과 검증, 평가 데이터의 비율을 재조정하거나 교차 검증이 필요하다. 사용된 모델인 RetinaNet과 Yolov6는 물체 감지와 물체 분류를 동시해 수행하는 모델로 추후 연구로 종양의 위치뿐만 아니라 종양의 종류까지 검출해내는 모델 개발을 하게 된다면 임상의의 진단 보조에 큰 역할이 될 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2022년도 한국지능정보사회진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임. (202205240001)

5.참고 문헌

[1]https://www.amc.seoul.kr/asan/healthinfo/disease/diseaseDetail.do?contentId=31961
[2]http://www.hankookhospital.co.kr/knowledge_dept8/13051
[3] 박선영.(2021).딥러닝을 통한 후두암 진단 예측.Industrial Engineering Magazine,28

P-029

미엘린 영상 합성을 위한 생성적 적대 신경망

박영준[1], 유슬기[2], 김채연[3], 남궁종영[3], 박윤서[3], 박보용[3,4]
인하대학교 컴퓨터공학과[1]
인하대학교 인공지능융합연구센터[2]
인하대학교 데이터사이언스학과[3]
기초과학연구원 뇌과학이미징연구단[4]

Generative Adversarial Network for synthesizing myelin imaging

Yeong Jun Park[1], Seulki Yoo[2], Chae Yeon Kim[3], Jong Young Namgung[3], Yunseo Park[3], Bo-yong Park[3,4]
Department of Computer Engineering, Inha University[1]
Artificial Intelligence Convergence Research Center, Inha University[2]
Department of Data Science, Inha Unversity[3]
Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science[4]
pyjkhn@naver.com, boyong.park@inha.ac.kr

Abstract

Multimodal magnetic resonance imaging (MRI) provides rich information for studying both brain structure and function, but obtaining multiple MRI modalities requires lots of time and costs. To overcome this limitation, here, we propose a framework to synthesize pseudo-myelin imaging from T1-weighted MRI using Generative Adversarial Network (GAN). We constructed two different models. The first model used three 2-dimensional T1-weighted data, each indicate x, y, or z axis, and the second model used one 3-dimensional data as inputs. We trained and validated the model across multiple epochs, and applied the model with best performance to the independent test dataset. We compared the actual and predicted pseudo-myelin imaging using mean absolute error and found remarkable performance. Our study may foster studies investigating multimodal structural MRI.

1. 연구 배경

자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 신체 내부를 비침습적인 방법을 이용하여 관찰할 수 있게 해주는 장치이다. 특히, T1 강조 영상을 이용하면 뇌의 형태학적 구조를 명확하게 확인할 수 있다. 뇌의 두께나 곡률 등과 같은 형태학적 구조 외에 대뇌 피질 내 세포 분포에 따른 미세구조 패턴을 관측하기 위해 미엘린 영상이 사용되며, 이는 T1 강조와 T2 강조 영상을 이용하여 계산된다[1]. 자기공명영상을 이용하여 대뇌 피질 내 미엘린 정보를 계산하기 위해서는 T1, T2 강조 영상 두 가지 모달리티가 필요한데, 서로 다른 정보를 제공하는 멀티모달 영상 데이터를 획득하기 위해서는 하나의 데이터를 얻을 때에 비해 더 많은 시간적, 경제적 비용이 요구된다. 우리는 이러한 문제점을 해결하기 위해, 새로운 영상을 합성할 수 있는 생성적 적대 신경망(generative adversarial network, GAN)을 이용하여 T1 강조 영상으로부터 미엘린 영상을 합성하고자 한다.

본 연구에서 사용한 GAN 모델은 조건부 GAN의 일종인 pix2pix 모델이다[2]. 해당 모델은 생성자(generator)로 U-Net[3]을 식별자(discriminator)로 PatchGAN[2]을 사용한다. U-Net은 하나의 층에서 계산된 출력 결과를 몇 개의 층을 건너뛰고 다음 층의 입력으로 추가하는 skip connection 구조를 가지고 있어 입력 데이터의 특성을 보존할 수 있다는 특징을 가지고 있다. PatchGAN은 이미지 전체 영역을 한 번에 판별하는 기존의 판별자와는 달리, 특정 크기의 패치 단위로 이미지를 판별하는 특징을 가져, 기존에 비해 더 빠른 연산속도와 정확성을 보인다. 실제로 pix2pix 모델은 서로 다른 영상을 합성하는데 우수한 성능을 보였다[2].

본 연구에서는 조건부 GAN 모델을 기반으로 한 pix2pix 모델을 확장하여, 가장 대표적인 뇌 구조 영상인 T1 강조 MRI로부터 미엘린 영상을 합성하는 실험을 수행한다.

2. 연구 방법

Human Connectome Project (HCP)[4] 데이터베이스로부터 1104명의 T1 강조 및 T2 강조 MRI를 얻었다. 영상 데이터는 HCP의 표준화된 pipelines[5]을 사용하여 전처리 되었다. 전처리가 된 T1, T2 강조 MRI 영상 밝깃값의 비율을 이용하여 미엘린 분포를 확인할 수 있는 영상을 계산하였다[1].

우리는 전체 데이터를 훈련(n=752), 검증(n=187),

테스트(n=165)로 분할하였고, T1 강조 영상을 입력으로, 미엘린 영상을 타겟으로 하여 pix2pix GAN 모델을 학습시켰다. 합성 모델은 2차원 형태와 3차원 형태로 구성하였다.(그림 1, 2) 2차원 pix2pix 모델에서는 기존 1개였던 식별자의 개수를 3개로 변형하였다. 이 모델에는 3차원 T1 강조 영상을 x, y, z 축으로 자른 2차원 데이터가 입력으로 제공되어 생성자가 미엘린 영상을 합성한다. 3개의 식별자는 각 축에 대한 결과 영상을 판별한다. 3차원 pix2pix 모델은 생성자가 3차원의 T1 강조 영상을 입력으로 받아 미엘린 영상을 합성하며, 한 개의 판별자가 그 결과를 판단하는 방식으로 진행된다. 모델의 성능은 원본 미엘린 영상과 합성된 미엘린 영상 사이의 평균 절대 오차(mean absolute error, MAE)를 이용하여 확인되었다.

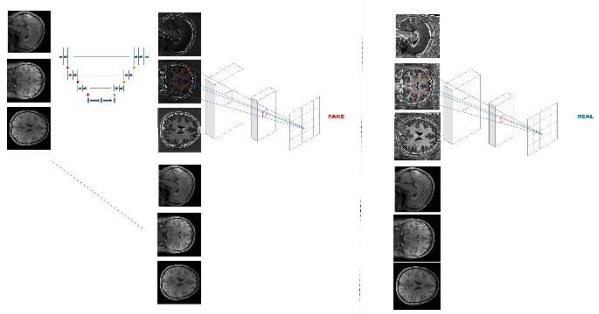


그림 1. 2차원 모델

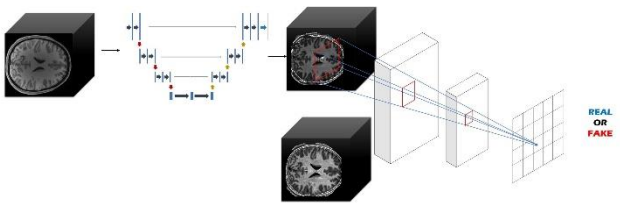


그림 2. 3차원 모델

3. 연구 결과

학습된 모델을 테스트 데이터에 적용하여 정성적으로 확인한 결과, 미엘린 영상이 상당히 원본과 유사하게 합성되었음을 확인하였다(그림 3). MAE를 이용하여 정량적으로 합성 결과를 확인했을 때, 165개 테스트 데이터의 MAE는 2차원 모델은 평균 ± 표준편차 MAE = 0.048 ± 0.008, 3차원 모델은 0.017 ± 0.002를 보였다. 본 실험을 통해 3차원 데이터를 입력으로 받는 GAN 모델이 2차원 데이터를 이용하는 모델보다 우수한 성능을 보인다는 것을 확인하였다.

본 연구에서는 GAN을 이용하여 T1 강조 MRI로부터 미엘린 영상을 합성하는 방법을 제안하였다. 정성, 정량적인 분석 결과, 우수한 성능으로 영상 합성이 가능하다는 것을 확인할 수 있었다. 현재 연구에서는 미엘린 영상만을 합성하였지만, 향후 연구에서는 다른 종류의 MRI도 합성할 수 있는 모델을 개발하고자 한다.

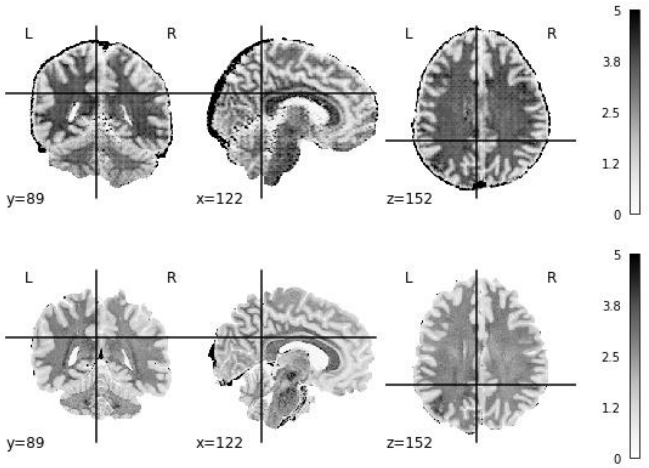


그림 3. 합성 영상(위), 원본 영상(아래)

4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단 (NRF-2021R1F1A10523030, NRF-2022R1A5A7033499), 기초과학연구원 (IBS-R015-D1), 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원(No.RS-2022-00155915, 인공지능융합혁신인재양성(인하대학교); No. 2022-0-00448, 인간처럼 회상이 가능한 인공 신경망 지속학습 플랫폼 개발; No. 2021-0-02068, 인공지능혁신허브)의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] M. F. Glasser and D. C. van Essen, “Mapping human cortical areas in vivo based on myelin content as revealed by T1- and T2-weighted MRI,” *Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 32, pp. 11597–11616, Aug. 2011

[2] P. Isola, J.-Y. Zhu, T. Zhou, and A. A. Efros, “Image-to-Image Translation with Conditional Adversarial Networks,” Nov. 2016, http://arxiv.org/abs/1611.07004

[3] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, “U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation,” May 2015, http://arxiv.org/abs/1505.04597

[4] D. C. van Essen, S. M. Smith, D. M. Barch, T. E. J. Behrens, E. Yacoub, and K. Ugurbil, “The WU-Minn Human Connectome Project: An overview,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 62–79, Oct. 2013

[5] M. F. Glasser *et al.*, “The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 105–124, Oct. 2013

P-030

저차원 특징 벡터 기반의 자폐환자군과 정상군 간 뇌 구조적 연결성 차이

장유림[1], 최형신[2,3], 박현진[3,4], 박보용[3,5*]

경희대학교 전자공학과[1]

성균관대학교 전자전기컴퓨터공학과[2]

기초과학연구원 뇌과학이미징연구단[3]

성균관대학교 전자전기공학부[4]

인하대학교 데이터사이언스학과[5]

Difference in brain structural connectivity between autism and control groups based on low-dimensional feature representations

Yurim Jang[1], Hyoungshin Choi[2, 3], Hyunjin Park[3, 4], and Bo-yong Park[3, 5*]

[1]Department of Electronic Engineering, Kyung Hee University, Yongin, Republic of Korea

[2]Department of Electrical and Computer Engineering, Sungkyunkwan University, Suwon, Republic of Korea

[3]Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science, Suwon, Republic of Korea

[4]School of Electronic and Electrical Engineering, Sungkyunkwan University, Suwon, Republic of Korea

[5]Department of Data Science, Inha University, Incheon, Republic of Korea

Abstract

Autism spectrum disorder is a condition showing deficits in sensory and social communication skills compared to neurotypical controls. Recent neuroimaging studies based on magnetic resonance imaging demonstrated that low-dimensional representations of functional connectivity features are useful for assessing symptoms of autism. However, structural connectivity studies are relatively scarce. Thus, in the current study, we investigated diffusion tensor imaging-based structural connectome disorganization in individuals with autism using an autoencoder model. After training the autoencoder model, we calculated integrated gradients from latent variables at the hidden bottleneck layer, and compared between autism and control groups. We found that within default-mode network connectivity and between default-mode and somatomotor networks showed significant between-group differences. Our findings may provide insights for assessing autistic brain using low-dimensional representations of structural connectivity derived using machine learning techniques.

1. 연구 배경

자폐증은 감각과 사회적 의사소통 능력이 결핍된 비전형적 발달 상태이며 전세계적으로 흔하게 나타난다.[1] 최근에 자기 공명 영상을 활용한 뇌 영상 연구에서 기계 학습 기반의 다양한 분석법을 이용한 자폐증 연구가 다수 이루어지고 있다. [2]–[4] 뇌의 기능적 연결성에 관한 연구들이 많이 이루어지고 있지만, 그에 비해 구조적 연결성 패턴 연구는 미비하다. 우리는 이번 연구에서 자폐 스펙트럼군과 정상 발달군 사이의 구조적 연결성 차이를 정보를 압축하고 재구성하는 특성을 가지는 오토인코더를 활용하여 비교해보고자 한다. 특히, 뇌 연결성 재구성에 기여를 한 연결성이 그룹 간 차이를 보이는지 확인하기 위해 통합 기울기 기법을 사용한다.

2.연구 방법

본 연구에서는 Autism Brain Imaging Data Exchange-II (ABIDE-II) 데이터베이스 (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/abide_II.html)로부터 얻은 47명의 자폐 환자군 데이터(평균 ± 표준편차 나이 = 11.5 ± 5.7세)와 37명의 정상 발달군 데이터(평균 ± 표준편차 나이 = 13 ± 4.6세)를 사용한다.[5] 피험자군은 (1) New York University Langone Medical Center와 (2) Trinity College Dublin 두 곳의 기관에서 T1 강조 영상과 확산 자기공명영상 데이터를 촬영했다. FreeSurfer를 사용하여 T1 강조 영상을 전처리 하였으며[6] MRtrix를 사용하여 확산 자기공명영상 데이터를 전처리 하였다. 전처리된 확산 텐서 영상으로부터 계산된 cross-section streamline에 200개 영역으로 구분된 Schaefer 아틀라스를 적용하여 뇌의 구조적 연결성 행렬을 생성하였다.[7] 또한, 나이, 성별 기관 변수들을 통제하여 통계적 결과에 영향을 미칠 수 있는 경우의 수를 최소화하였다.

오토인코더는 입력 데이터의 높은 차원을 낮은 차원으로 축소하는 인코더를 이용해 압축한 잠재 변수를 생성하고, 이를 디코더를 이용하여 다시 재구성할 수 있게 해주는 기계학습 기법이다. 본 연구에서는 다섯 개의 인코더와 다섯 개의 디코더로 이루어진 오토인코더를 구성하였고 이때, 입력 데이터는 하나의 벡터로 이루어진 뇌의 구조적 연결성 정보가 이용되었다. 입력 정보는 연결성 행렬에서 반구 내 연결성 정보가 사용되었다. 자폐 환자군과 정상 발달군 각 그룹에 대해 오토인코더를 생성하였으며, 그 구조는 동일하다. 첫 번째 층은 7700개의 노드, 두 번째 층은 5500개, 세 번째 층은 2930개, 네번째 층은 900개, 다섯 번째 층은 200개의 노드로 구성되어 있다. 최적화 함수는 Averaged Stochastic Gradient Descent (ASGD)를 사용하였으며 학습률은 0.0001로 설정하였다. 자폐증 환자군은 전체 데이터를 학습(n=26)/검증(n=12)/시험(n=9) 데이터로 나누었고, 정상 발달군의 경우 전체 데이터를 학습(n=20)/검증(n=10)/시험(n=7) 데이터로 나누었다.

학습데이터를 이용해 500번의 에폭(epoch)만큼 학습하고, 학습데이터와 검증 데이터의 손실함수 간 평균 제곱 오차(mean squared error) 비용함수를 이용하여 학습 정도를 파악한 후, 가장 좋은 학습횟수와 가중치를 선택하였다. 마지막으로 오토인코더를 시험데이터에 적용함으로써 그 성능을 확인하였다.

통합 기울기 기법은 오토인코더에서 발생한 입력데이터의 압축된 표현인 잠재변수를 기반으로 각 입력 데이터의 요소마다 기울기를 더한 값이며 각각의 데이터 요소가 재구성을 위해 얼마나 많은 기여를 했는지 알 수 있는 척도이다. 자폐 환자군과 정상 발달군의 각각의 오토인코더에서 통합 기울기를 계산하였고, 이를 이용하여 그룹 차이를 확인하였다. 구체적으로, 통합 기울기의 표준화 점수를 구한 후(z-score) 두 개의 표본에 대한 t-검정을 진행하였고, 유의확률은 1000번의 순열 검정을 통해 계산하였다. 다중 비교 보정을 위해 False Discovery Rate (FDR)를 적용하였고, FDR<0.05를 보이는 연결성을 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

3. 연구 결과

자폐증 환자군과 정상 발달군 각각의 모델 모두 입력, 출력 데이터 간 유의미한 상관관계를 보였다 (자폐 환자군: 평균±표준편차 = 0.513±0.131/0.529±0.099 (학습/검증데이터); 정상 발달군: 0.576±0.131/0.575±0.015). 최종적으로 시험데이터를 이용하여 상관계수 값을 계산한 결과 자폐 환자군은 평균±표 준편차=0.555±0.061, 정상 발달군은 평균±표준편차 =0.565±0.052를 나타냄을 확인하였다 (그림 1).

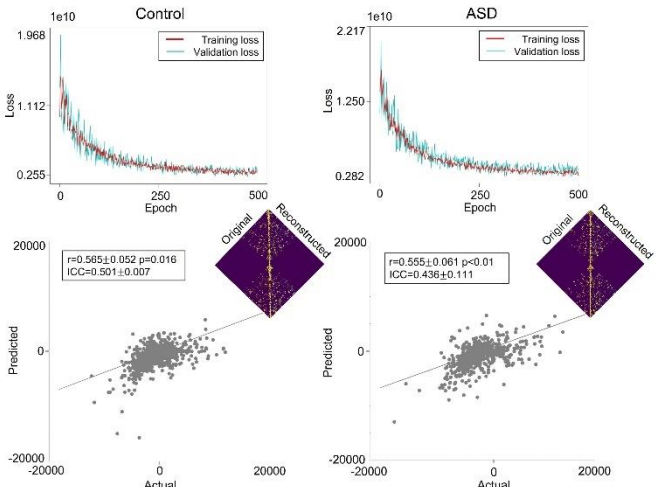


그림 2 자폐 환자군과 정상 발달군의 오토인코더 학습 에폭에 따른 손실 그래프(위)와 실제 데이터와 재구성된 데이터 간의 상관관계(아래)

그룹 간 차이를 보인 통합 기울기를 7개의 네트워크에 대해 정량화 한 결과, 네트워크 내 연결성은 default-mode 영역에서 1.45 정도로 가장 큰 효과를 보였고 visual 영역에서 0.26 정도로 가장 적은 효과를 보였다. 네트워크 간의 연결성은 somatomotor 영역과 limbic 네트워크 사이에서 2.42로 가장 큰 효과를 보였으며, somatomotor 영역 과 dorsal attention 네트워크 사이에서 1.27로 가장 적은 효과를 보였다. (그림 2)

본 연구에서는 자폐 환자군과 정상 발달군의 뇌의 구조적

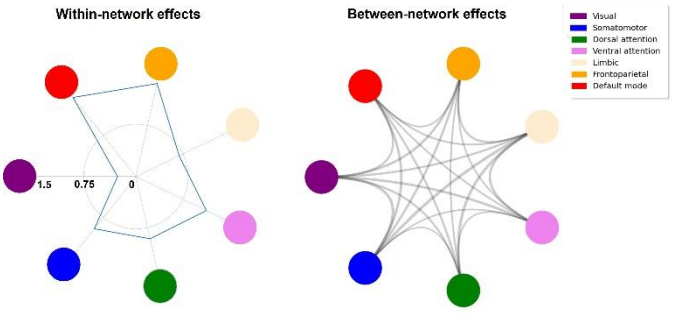


그림 1 네트워크 내 연결성 그래프와 다른 네트워크 간의 연결성 그래프

연결성 정보를 오토인코더를 통해서 압축 후 재구성하여 생성된 저차원 특징 벡터를 이용하여 비교하였다. 이를 통해 특정 네트워크 내, 네트워크 간 구조적 연결성 차이를 확인할 수 있었다.

4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단 (NRF-2021R1F1A10523030, NRF-2022R1A5A7033499), 기초과학연구원 (IBS-R015-D1), 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원(No.RS-2022-00155915, 인공지능융합혁신인재양성(인하대학교); No. 2022-0-00448, 인간처럼 회상이 가능한 인공 신경망 지속학습 플랫폼 개발; No. 2021-0-02068, 인공지능혁신허브)의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] D. L. Christensen *et al.*, "Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012," *MMWR. Surveillance Summaries*, vol. 65, no. 13, pp. 1–23, Nov. 2018.

[2] U. Roine *et al.*, "Abnormal wiring of the connectome in adults with high-functioning autism spectrum disorder," *Mol Autism*, vol. 6, no. 1, Dec. 2015.

[3] S.-J. Hong *et al.*, "Atypical functional connectome hierarchy in autism," *Nat Commun*, vol. 10, no. 1, Dec. 2019.

[4] B. Park *et al.*, "Differences in subcortico-cortical interactions identified from connectome and microcircuit models in autism," *Nat Commun*, vol. 12, no. 1, Dec. 2021.

[5] A. di Martino *et al.*, "Enhancing studies of the connectome in autism using the autism brain imaging data exchange II," *Sci Data*, vol. 4, no. 1, Dec. 2017.

[6] B. Fischl, "FreeSurfer," *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 774–781, Aug. 2012.

[7] A. Schaefer *et al.*, "Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI," *Cerebral Cortex*, vol. 28, no. 9, Sep. 2018.

P-031

Effect of optical grease on inorganic scintillators for light collection efficiency

Alima Melis[1,2,¶], Wonhi Lee[1,2], Abdallah Elmughrabi[2,3], Sangsu Kim[4], Hyojung Kim[5], Shinhaeng Cho[5], Kisung Lee[1,2,6], Chansun Park[4,*], Jung-Yeol Yeom[1,2,6,*]

[1]Department of Bioengineering, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea
[2]Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea
[3]Department of Bio-Microsystem and Technology, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea
[4]Global Health Technology Research Center, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea
[5]Department of Radiation Oncology, Chonnam National University Medical School, Gwangju 61469, Republic of Korea
[6]School of Biomedical Engineering, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea

Corresponding Author Email: jungyeol@korea.ac.kr, parkcs@korea.ac.kr

Abstract

Optical grease is the optical medium between a scintillator and a photodetector that has been widely used for minimizing the loss of information due to the mismatch of refractive index. In this study, we investigated the dependency on amount of optical grease to collect scintillation light efficiently on the photodetector.

1. 연구 배경

Scintillating materials are widely used in the fields of medical imaging, high energy physics and geophysical exploration due to their capability to convert high energy radiation to optical photons and are commonly coupled to a sensitive surface of a photosensor. However, at short wavelengths the light sensitivity of photodetectors typically does not surpass 30% in commercially available devices [1]. Thus, it is crucial to maximize light collection efficiency because both energy and time resolution heavily depend on the amount of collected light. One way to reduce light losses at the photodetector interface is to optimize optical interface between scintillator and photosensor. This is commonly accomplished by using a refractive index-matching material to smooth the refractive index transition and increase the critical angle, which lowers the quantity of light that undertakes total internal reflection and Fresnel losses of the scintillator [2]. Silicone based compounds in the form of waxes or greases are commonly applied due to their high transmittance at short wavelengths and refractive indices ranging between 1.4 and 1.6. In this study, we investigated the dependency on optical grease amount to collect scintillation light efficiently on the photodetector. Although it is generally known that the amount of optical grease could affect light collection efficiency, little studies have been performed to quantify the optimal amount of optical couplant to use.

2.연구 방법

In this study, we prepared single and ceramic cerium-doped $Gd_3Al_2Ga_3O_{12}$ (Ce:GAGG) scintillators of 5 × 5 × 2 mm^3 and cerium doped $Lu_{1.8}Y_{0.2}SiO_5$ (LYSO) of 4 × 4 × 2 mm^3 scintillators, and the samples were mechanically polished. Under ^{137}Cs gamma-ray source, the energy spectrum was measured by coupling the scintillator samples to a PMT using optical grease. We varied the amount of optical grease by measuring the area density five times after applying it on the sample's surface as flat as possible. Fixed position on photosensor, ESR cap and stable voltage supply allowed the amount of the couplant to be the only variable during the experiment.

3. 연구 결과

Light output and energy resolution for each mass of the optical grease per unit scintillator area was measured five times. The average data for each scintillator is presented in Table 1. For the ceramic and single-crystal Ce:GAGG samples, the relative light output increased relatively quickly up to the point where the applied optical grease mass per unit scintillator area was 1.33×10-4 g/mm2 and then decreased gradually as more optical grease was applied as in Fig. 1. However, the relative light output decreases beyond 1.33×10-4 were less than 4%. From this studies it can be seen that while insufficient optical grease prevent effective light transmission from the scintillator to the PMT, excess

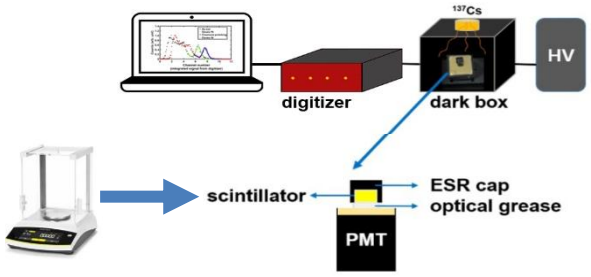


Figure 1. Schematic drawing of the experimental setup

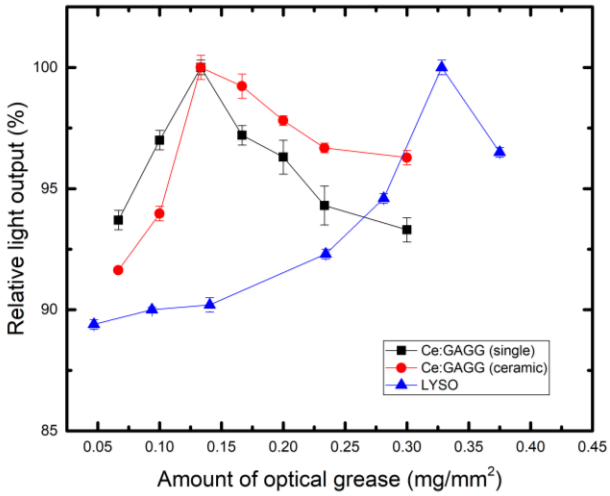


Figure 2. The relative light output of 5 × 5 × 2 mm^3 single, ceramic Ce:GAGG, and 4 × 4 × 2 mm^3 LYSO samples with different amount of optical grease coupled to a PMT and irradiated with ^{137}Cs source.

Table 1. Energy resolution and relative light output of 4 × 4 × 2 mm^3 LYSO (top), and 5 × 5 × 2 mm^3 Ce:GAGG samples (bottom) with an excitation of 137-Cs gamma-ray source.

	The amount of optical grease (mg/mm²)[a]	Energy resolution[b] (%)	Relative light output[c] (%)
LYSO	0.05	10.0 ± 0.3	89.4 ± 0.2
	0.09	9.89 ± 0.2	90.0 ± 0.1
	0.14	9.67 ± 0.4	90.2 ± 0.3
	0.23	9.45 ± 0.6	92.3 ± 0.2
	0.28	9.18 ± 0.1	94.6 ± 0.2
	0.33	8.85 ± 0.4	100 ± 0.3
	0.38	9.17 ± 0.6	96.5 ± 0.2

	The amount of optical grease (mg/mm²)[a]	Energy resolution[b] (%)		Relative light output[c] (%)	
		single	*ceramic*	*single*	*ceramic*
Ce:GAGG	0.07	10.2 ± 0.3	14.9 ± 0.6	93.7 ± 0.4	91.6 ± 0.1
	0.10	10.0 ± 0.1	14.7 ± 0.8	97.0 ± 0.4	94.0 ± 0.3
	0.13	9.57 ± 0.1	13.7 ± 0.3	100 ± 0.3	100 ± 0.5
	0.17	9.86 ± 0.2	14.9 ± 0.3	97.2 ± 0.4	99.2 ± 0.5
	0.20	10.2 ± 0.6	14.7 ± 0.2	96.3 ± 0.7	97.8 ± 0.2
	0.23	10.4 ± 0.6	14.7 ± 0.4	94.3 ± 0.8	96.7 ± 0.2
	0.30	10.0 ± 0.1	13.7 ± 0.5	93.3 ± 0.5	96.3 ± 0.3

[a]Data is the mass of optical grease per unit scintillator area

[b]Data is the average of five trials.

[c]Data was compared with the highest relative light output.

optical grease is less critical in case of Ce:GAGG. For LYSO, the relative light output starts decreasing after the optical couplant mass per unit scintillator area reaches 3.28×10-4 g/mm2. For all samples, the energy resolution improved when the optical grease's optimal weight was used.

4. Acknowledgements

This research was supported in part by National Research Foundation of Korea (NRF-2020R1I1A1A01070761, NRF-2020R1A2C2007376, and NRF-2020R1C1C1007296, RS-2022-00165164).

5.참고 문헌

[1] Gundacker, F.A.S. Understanding and simulating SiPMs. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip. **2019**, 16–35.

[2] Kaspar, Tiffany C., et al. "Temperature Dependence of Optical Couplant Grease Transmission at UV and Visible Wavelengths." *IEEE Transactions on Nuclear Science* 69.4 (2022): 952-957.

P-032

UNet 4+ : UNet-based model for cervical cell image segmentation

Seunghyeon Han[1] , Boreom Lee[1*]
Department of Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology(GIST), Korea
*leebr@gist.ac.kr

Abstract

For analyzing and diagnosing cervical cells, a system that accurately divides cells is required. There are factors that prevent the accurate classification of cells in cell image data. To accurately classify the state of a single cell, it is necessary to accurately segment a single cell in a cell image. In this paper, we propose the UNet-based model called Unet4+ to detect cells and analyze their state. Compared with the existing methods, the proposed method had higher values in Intersection of Union(IoU) and Accuracy. Images from which only cells are extracted by the proposed method can be used for accurate classification later.

1. Introduction

Cervical cancer is cancer that threatens women's health worldwide and is one of the leading causes of death from cancer[1]. To prevent death from cervical cancer, it is important to respond quickly through early screening. Early detection through cervical cancer cell images was performed manually. However, the results may vary depending on the doctor or cytologist performing the examination, and mistakes can be made because of the large amount of data involved. Instead of the inefficient conventional method, a system that automatically analyzes cells using artificial intelligence is being used.

A system for automatically classifying and segmenting images is used in medical images[2]. A system for automatically classifying and segmenting images is used in medical images. Predict the state of the image and classify it by class or segmenting the image to extract the desired part.

The overall shape of the nucleus and cytoplasm of a cell, the size of the cell, and the ratio of the nucleus to the cytoplasm are characteristics used to classify the state of the cell[3]. Since cell information is contained in the cytoplasm as well as the nucleus of the cell, binary segmentation was used to extract the entire nucleus and cytoplasm of the cell.

The aim of this study is automatic image processing using segmentation to improve the classification accuracy of cervical cells. Image processing is used to automatically remove parts that may interfere with image classification. We propose an automatic image processing segmentation model that extracts only desired single cells from cervical single-cell images.

The main contributions of our study can be summarized as follows:

• We propose the UNet 4+ model, a segmentation model that accurately divides only one cell. Train the proposed model using binary mask images.

• We propose a method to improve the accuracy of single cell image classification. Remove parts that may interfere with cell image classification.

• Some of the single-cell images in the Herlev dataset have some cells other than images with only one cell. Also, in all images, there are elements in the background that can interfere with accurate classification. By using binary segmentation, the pixel value predicted to be a cell in the original image is kept as it is, and the pixel value of the part that is not predicted to be a cell is converted to 0.

The remainder of this paper is structured as follows. Section 2 describes the structure of the proposed model. Section 3 shows the evaluation of the segmentation performance of the proposed model and the results of the image processing method performance. Section 4 summarizes the conclusions.

2. Methods

In our study, the Herlev[4] dataset was used. The Herlev dataset consists of 917 single-cell images and 917 mask images from Pap smears. It is classified into a total of 7 classes.

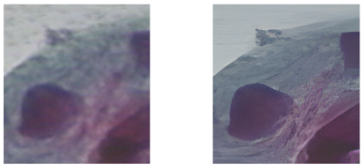


Figure 1. (a) Original cervical cell image. (b) Cervical cell image with Real-ESRGAM method applied.

To obtain high-resolution images, Real-ESRGAN[5] was applied to the Herlev dataset. The Real-ESRGAN method clearly shows an ambiguous boundary in the cervical cell image. In Figure 1, the image to which Real-ESRGAN is applied and the image to which Real-ESRGAN is not applied are compared, and the difference in resolution can be seen.

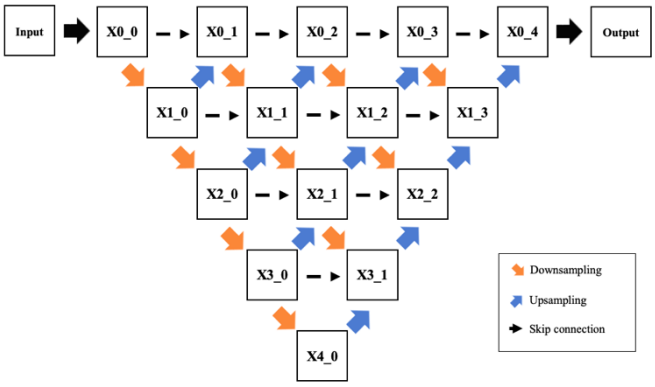


Figure 2. Approximate architecture of the proposed UNet 4+ model

We propose a new segmentation model to accurately segment cells and backgrounds in cervical cell images to remove factors that interfere with deep learning. The approximate architecture of our proposed model is shown in Figure 2.

In figure 2, each block consists of convolution, batch normalization, and dropout. The output of each block undergoes upsampling, downsampling, and skip connection depending on the block's position, and affects the input of the next block. Depending on the depth at which the block is located, it receives several downsampling outputs

from the upper block as inputs and receives several upsampling outputs from the lower blocks as inputs. It also receives multiple skip connection outputs from blocks that exist in the same depth as input.

An attention block exists in the block that receives the skip connection and the upsampled output as input. The attention block used in our study utilized a channel-based attention method.

A block that receives multiple inputs produces one or several outputs depending on the location. Since the output of one block can affect the inputs of several blocks, detailed features or features that are not lost can be preserved. One input passes through several blocks and finally produces one output. Through our proposed method, a single-cell image is segmented into one cell and background, and the segmented image can be used for classification.

3. Results

Since the images in the Herlev dataset have various sizes, we set the image size to be constant. In our study, the size of the images was adjusted to 128x128 and the Real-ESRGAN method was used to increase the resolution. To prevent overfitting, horizontal flip, vertical flip, and rotation are applied to the image using augmentation.
In our study, we segment cells and backgrounds in single-cell images. Through the proposed model, we train a cell image and a binary mask image and generate an image that automatically extracts only cells from the test image. The performance of the proposed model was compared with SegNet[6] and UNet[7] models.

Table 1. Comparison of the different segmentation models.

Model	Acc	IoU Score
SegNet[6]	0.72	0.52
UNet[7]	0.87	0.76
Proposed	0.88	0.78

The performance of the proposed model was evaluated with accuracy and IoU. The results of our experiments are shown in Table 1. The proposed method achieved the Accuracy of 0.88 and the IoU score of 0.78. Compared with SegNet, the proposed model recorded 16% and 26% higher values in accuracy and IoU, respectively. Compared with UNet, the proposed model recorded 1% and 2% higher values in accuracy and IoU, respectively.



Figure 3. (a) Image using Real-ESRGAN method. (b) predict mask image. (c) Image corresponding to the shape of the predicted mask image.

To clarify the interface that may interfere with segmentation, the Real-ESRGAN method was used. In Figure 3, a high-resolution image was created using the Real-ESRGAN method. An image predicted only for cells were generated through the mask image predicted through binary segmentation, and this was used for classification.

In Figure 4, the results of classification with the proposed method

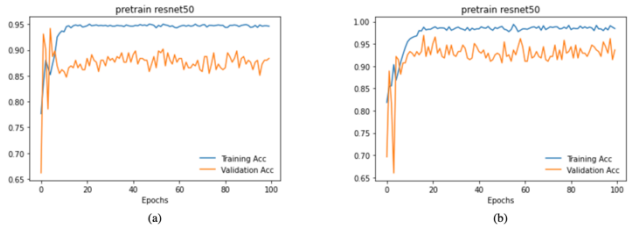


Figure 4. (a) 2class classification results for raw images. (b) 2class classification results for images generated using the proposed method.

were compared with the results of classification with raw images. For comparison, a pretrained resnet50 model was used. After the 20 epochs, the classification accuracy in (a) did not exceed 90%, but in (b) it recorded more than 90%. Rather than using the raw image as it is, the result of using an image in which the rest of the original image has been removed except for cells provided better results.

4. Conclusion

Cytologists annotating cervical cancer images or marking the boundaries of the nucleus or cells are tasked with a lot of data. Because it is done manually by humans, mistakes are sometimes made in the process. So, an image segmentation automation system is essential. We propose a new model for superior image segmentation.

We proceeded with classification by removing the factors that interfere with accurate classification in the cervical cell image. Because the existing pre-trained model is used, the accuracy of classification is not high, but the accuracy is improved when using the proposed methods than when using raw images.

5. Acknowledgements

This work was supported by "GIST Research Institute(GRI) IIBR" grant funded by the GIST in 2022.

6. References

[1] R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal. “Cancer statistics, 2019.” *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. Vol 69, p7–34, 2019

[2] Y.-F. Chen, P. C. Huang, K. C. Lin, H. H. Lin, L. E. Wang, C. C. Cheng, T. P. Chen, Y. K. Chan, and J. Y. Chiang. “Semi-automatic segmentation and classification of pap smear cells.” *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics.*. Vol 18, No.1, p94–108, 2014

[3] T. Chankong, N. Theera-Umpon, and S. Auephanwiriyakul. “Automatic cervical cell segmentation and classification in pap smears.” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. Vol 113, No.2, p539–556, 2014

[4] J. Jantzen, J. Norup, G. Dounias, B. Bjerregaard. “Pap-smear benchmark data for pattern classification.” *Nature Inspired Smart Information Systems (NiSIS)*. p1-9, 2005

[5] Xintao Wang, Liangbin Xie, Chao Dong, and Ying Shan. “Real-ESRGAN: Training real-world blind super-resolution with pure synthetic data.” *in: Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision*. p1905-1914, 2021

[6] V. Badrinarayanan, A. Kendall and R. Cipolla. "SegNet: A Deep Convolutional Encoder-Decoder Architecture for Image Segmentation." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. Vol 39, No.12, p2481-2495, 2017

[7] O. Ronneberger, P. Fischer and T. Brox. “U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation.” *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*. Vol 9351, p234- 241, 2015

P-033

웨어러블 초음파 방광 모니터링 시스템을 위한 딥러닝 네트워크

강민지[1], 이문환[1], 오승준[2], 황재윤[1*]

DGIST 전기전자컴퓨터공학과[1]

서울대학교병원[2]

Deep Learning Networks for a Wearable Ultrasound Bladder Monitoring System

Minji Kang[1], Moon Hwan Lee[1], Seung Jun Oh[2], and Jae Youn Hwang[1,*]

[1]Electrical Engineering and Computer Science, DGIST, Korea

[2]Seoul National University Hospital, Korea

[*]jyhwang@dgist.ac.kr

Abstract

Ultrasound imaging systems have been widely used to visualize various human organs in a non-invasive way. However, a conventional ultrasound imaging system has limitations in the continuous monitoring of the organs due to its size and complexity. Recently, we have been developing a novel wearable ultrasound system for continuous monitoring of the bladder. However, only a small number of scanlines have been allowed for the system since it needs high flexibility, durability, and portability. However, with only few scanlines, the image of an organ cannot be formed precisely. To solve this problem, we propose a novel deep learning network to improve the accuracy of bladder region segmentation using a wearable ultrasound bladder monitoring system. The proposed network translates few scanline images into a synthesized ultrasound image with a large number of scanlines and segments the bladder regions of interest in the synthesized ultrasound image using the combination of GAN(Pix2Pix) and U-Net architectures. The proposed network showed a 0.93 IoU value in the segmentation of bladder regions, demonstrating the applicability of the wearable ultrasound bladder monitoring system for the segmentation of bladder regions with a few scanlines.

1. 연구 배경

초음파 영상 시스템은 의학적 진단 장치로 유용하게 사용되어 왔다[1-4]. 초음파 영상 시스템은 다른 의료 영상 장비에 비해 인체에 덜 해롭고 비침습적이며, 실시간으로 인간의 장기를 영상화 할 수 있다는 장점이 있다. 지금까지 이 초음파 영상 시스템은 방광의 여러 질병을 진단하기 위한 실시간 모니터링 시스템으로써 유용하게 사용되고 있다[5-8].

고령화 사회의 도래로 인해 방광 기능 장애가 있는 노인 환자가 증가함에 따라, 장시간 방광 용적을 실시간으로 확인할 수 있는 방광 모니터링을 위한 웨어러블 초음파 영상 시스템이 요구되고 있다. 그러나 웨어러블 초음파 영상 장치의 경우, 환자의 이동성이 보장되어야 하고 초음파 프로브를 신체 굴곡에 맞게 부착해야 하며 휴대가 가능해야 하기 때문에 그 구조뿐만 아니라 기능적인 측면에서 기존 초음파 영상 시스템에 비해 제한적이다. 최근 연속적인 방광 모니터링이 가능한 웨어러블 초음파 시스템들이 개발되고 있다. 그러나, 그 웨어러블 초음파 시스템들은 방광 모니터링을 위해 제한된 적은 수의 주사선(scanline)이 제공되기 때문에 정확한 방광 모니터링에 한계가 있다[9].

따라서 본 연구에서는 초음파 영상에서 정확하게 방광 영역을 구분할 수 있는, 적은 수의 주사선을 갖는 웨어러블 초음파 영상 장치를 위한 새로운 딥러닝 네트워크를 제안한다.

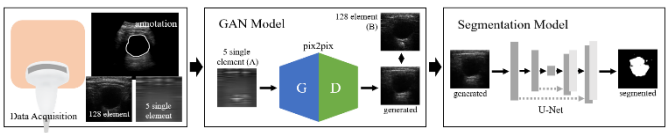


그림 1. 전체 딥러닝 네트워크 구조

2. 연구 방법

전체 딥러닝 네트워크 구조는 그림 1. 과 같다. 원본 RF 데이터는 상업용 초음파 의료 영상 장비(BK Medical 사의 SonixTOUCH)로 수집하였으며, 중심주파수는 2.5MHz를 사용하였다. 적은 수의 주사선 데이터는 초음파 웨어러블 시스템으로 가정하여 변환하였다. 이렇게 변환한 5개 주사선 이미지와 원본 128개 주사선 이미지는 Pix2Pix 모델의 입력으로 각각 사용된다. 이후 5개 주사선 이미지가 128개 주사선 이미지처럼 합성되어 결과로 획득된다. 이 합성된 이미지는 방광 영역의 분할을 위해 U-Net에 입력된다.

1289개의 초음파 B-mode 이미지와 원본 RF 데이터는 서울대학교병원 배뇨장애 환자 78명으로부터 획득하였다. 방광 영상의 라벨(ground truth)은 스캔 변환(scan-conversion) 상태로 그려졌으므로, 이를 분할 네트워크에서 사용하기 위해 역스캔 변환(reverse scan-conversion)을 수행하였다. 1289개의 이미지를 무작위로 섞은 후 6:2:2 (training set: 773, validation set: 258, test set: 258)의 비율로 나누었다. 주사선 이미지 구성은 그림 2.와 같다.

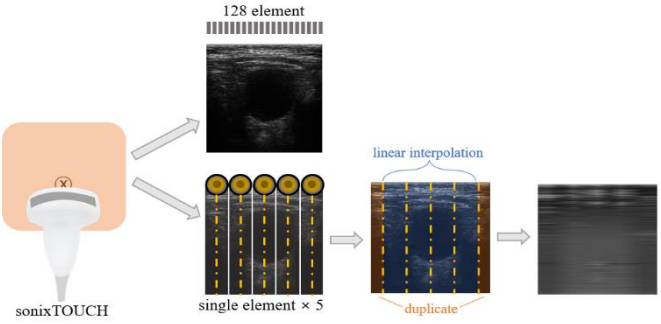


그림 2. 데이터 생성

3. 연구 결과

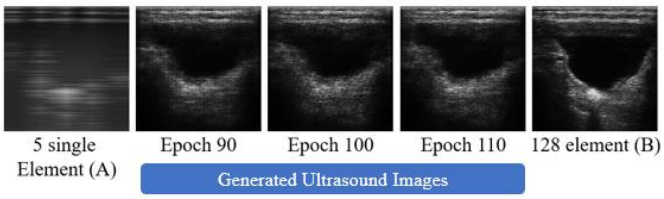


그림 3. 5개 주사선으로 합성한 결과

5개 주사선 이미지를 128개 주사선 이미지처럼 합성하기 위한 Pix2Pix(GAN) 모델에서는 MSE loss와 L1 loss를 training에 사용하였고, 각 epoch별 test set을 이용하여 출력 이미지를 생성한 후 그 결과를 확인하였다. Pix2Pix의 결과, 90, 100, 110 epoch 이후 합성된 이미지는 128개 주사선 이미지와 유사하므로 90 epoch에서 합성된 GAN 모델의 출력 이미지를 U-Net 모델의 입력으로 사용하여 모델의 방광영역 분할 성능을 비교하였다.

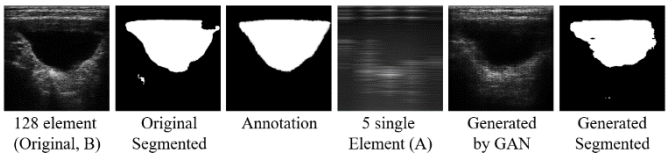


그림 4. 합성한 이미지의 분할 네트워크 결과

segmentation epoch	GAN epoch	IoU	Precision	Recall
30	90	0.9279	0.758	0.7393
	original(B)	0.9618	0.9109	0.8275
50	90	**0.9307**	**0.7886**	**0.7375**
	original(B)	0.9593	0.9274	0.806

표 1. 적은 수의 주사선으로 합성한 이미지와 원본 이미지의 분할 결과 비교

U-Net 모델이 분할한 방광 영역의 정확도를 비교하기 위해, 표 1. 과 같이 IoU(Intersection Over Union)[10], 정밀도(Precision), 재현율(Recall)을 모델의 분할 성능 평가 지표로 사용하였다. 5개의 주사선으로 합성한 이미지에서 분할한 방광 영역과 128개의 주사선을 가진 원본 초음파 이미지에서 분할한 방광 영역의 IoU 값 간 차이는 약 3%에 불과했다.

이 연구에서 우리는 적은 수의 주사선을 가진 웨어러블 초음파 영상 장치를 위한 새로운 딥러닝 네트워크를 개발했다. 해당 딥러닝 네트워크는 적은 수의 초음파 주사선으로 방광 영역을 정확하게 분할할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 분할 모델의 결과는 5개의 주사선으로 합성한 초음파 이미지와 주사선 128개의 이미지의 분할 출력이 비슷함을 보여준다. 합성 이미지와 원본 이미지의 IoU 값의 차이는 3%에 불과했지만, 방광 모니터링을 위한 웨어러블 초음파 영상 장치에 실제로 적용하기 위해서는 네트워크에 대한 추가적인 평가가 필요하다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제와 한국연구재단의 바이오의료기술개발사업 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2020R1A2B5B01002786 and 2017M3A9G8084463)

5.참고 문헌

[1] Lapostolle, Frédéric, et al. "Usefulness of hand-held ultrasound devices in out-of-hospital diagnosis performed by emergency physicians." *The American journal of emergency medicine,* 24.2, p. 237-242, 2006

[2] Busch, M. "Portable ultrasound in pre-hospital emergencies: a feasibility study." *Acta anaesthesiological scandinavica*, 50.6, p. 754-758, 2006

[3] Coombes, Graham M., and Richard J. Millard. "The accuracy of portable ultrasound scanning in the measurement of residual urine volume." *The Journal of urology*, 152.6, p. 2083-2085, 1994

[4] Choe, Jin Ho, Ji Yeon Lee, and Kyu-Sung Lee. "Accuracy and precision of a new portable ultrasound scanner, the BME-150A, in residual urine volume measurement: a comparison with the BladderScan BVI 3000." *International Urogynecology Journal*, 18.6, p. 641-644, 2007

[5] Fournelle, Marc, et al. "Portable ultrasound research system for use in automated bladder monitoring with machine-learning-based segmentation." *Sensors* 21, 6481, 2021.

[6] Brouwer, Tammo A., et al. "Non-invasive bladder volume measurement for the prevention of postoperative urinary retention: validation of two ultrasound devices in a clinical setting." *Journal of clinical monitoring and computing* 32.6, p. 1117-1126, 2018

[7] Rosseland, L. A., A. Stubhaug, and H. Breivik. "Detecting postoperative urinary retention with an ultrasound scanner." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 46.3, p. 279-282, 2002

[8] Daurat, Aurélien, et al. "Diagnosis of postoperative urinary retention using a simplified ultrasound bladder measurement." *Anesthesia & Analgesia* 120.5, p. 1033-1038, 2015

[9] Sultan, Nabil. "Reflective thoughts on the potential and challenges of wearable technology for healthcare provision and medical education." *International Journal of Information Management* 35.5, p. 521-526, 2015

[10] Jaccard, Paul. "Étude comparative de la distribution florale dans une portion des Alpes et des Jura." *Bull Soc Vaudoise Sci Nat* 37, p. 547-579, 1901

P-034

단일 세포의 점탄성 특성 정량화를 위한 음향 핀셋

박희연[1*], 윤상연[1], 김재성[1], 이문환[1], 황재윤[1]

대구경북과학기술원 전기전자컴퓨터공학과

Acoustic tweezers to quantify viscoelastic properties of a single cell

Hee Yeon Park[1*], Sangyeon Youn[1], Jae Seong Kim[1], Moon Hwan Lee[1] and Jae Youn Hwang[1]
Department of Electrical Engineering and Computer Science, DGIST, Korea
[*]jyhwang@dgist.ac.kr

Abstract

The mechanical property of a cell is a key indicator that shows the pathological characteristics of cells. Viscoelasticity is one of the key mechanical properties of a cell that exhibits both viscous and elastic characteristics when a cell deformation occurs in response to external force. In the measurement of the mechanical properties of cells, acoustic tweezers have been utilized as a useful tool in a non-invasive manner since they have several advantages such as inducing less cell damage and generating high-trapping force compared to optical tweezers. To quantify the viscoelasticity of a cell, a press-focused single-element ultrasound transducer was fabricated. It was used to trap a target cell and then change the deformation by varying trapping forces. The deformation of breast cancer cells at different trapping forces was recorded in a high-speed camera for quantification of cell deformability. Acoustic trapping force at different pressures was applied to the cell for quantification of deformation. Also, it was found that the amplitude modulated force resulted in a phase delay between applied forces and cell deformation while acoustic trapping of the cell, suggesting that by analyzing the phase delay, the viscoelasticity of the trapped cell can be quantified.

1. 연구 배경

세포의 기계적 특성은 세포의 병리학적 특성을 나타내는 주요 지표 중 하나이며, 이는 세포의 표현형에 따라 달라진다 [1-2]. 암세포와 정상 세포는 일반적으로 서로 다른 기계적 특성을 나타낸다. 외부의 힘(external exerted force)에 반응하는 세포 변형(deformation)은 정상 세포보다 암세포에서 쉽게 발생하는 것으로 보고되고 있다. 또한 암세포는 정상 세포보다 강성(stiffness)이 낮아 부드럽기 때문에 주변 혈관으로 침입한 1차 종양 세포가 다른 장기에 2차 종양을 형성하기도 한다[3].

암세포의 기계적 특성 중 점탄성(viscoelasticity)은 암세포가 진행됨에 따라 암세포의 침습성(invasiveness)에 영향을 미친다. 암세포는 정상 세포에 비해 액틴과 같은 세포 골격의 밀도가 낮고, 서로 다른 표현형을 갖고 있기 때문에 점탄성이 다르게 나타날 뿐만 아니라, 암세포의 전이성에 따라 다른 기계적 특성을 보여준다. 따라서 암세포의 기계적 특성은 암세포의 점탄성을 정량화 하여 확인할 수 있으며 이를 통해 암의 전이성을 판단하고 진단할 수 있다 [4-7].

본 연구에서는 세포의 점탄성을 분석할 수 있는 초고속 음향 핀셋 시스템을 개발하였으며, 개발한 시스템을 이용해 전이성이 다른 두 암세포(MCF-7과 MDA-MB-231)의 점탄성을 비교하였다.

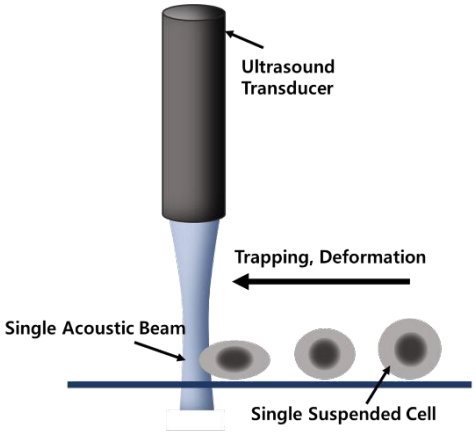


그림 1. 초음파 변환자의 초점 영역으로 이동하는 세포. 변환자에 가해지는 압력에 따라 세포에 변형(deformation)이 일어나게 된다.

2.연구 방법

초음파 변환자 (ultrasound transducer)를 통해 부유 단일 세포에 가해지는 압력에 대한 세포의 변형을 모니터링하기 위한 음향 핀셋 시스템을 구축하였다. 고주파 초음파 변환자(중심 주파수 29.6MHz 및 70MHz)는 리튬 나이오베이트 압전 소자를 사용하여 제작되었으며, 이는 3축 전동 스테이지에 부착 되어 원하는 방향으로 이동할 수 있도록 설계하였다. 또한, 80000fps의 초고속 카메라를 사용하여 세포가 갇힌 상태에서 세포의 변형을 관찰하였다. 표적 세포에 다양한 범위의 압력을 적용하여 세포를 포획한 후 암세포의 점탄성 정량화를 위한 세포 변형을 모니터링 하였다.

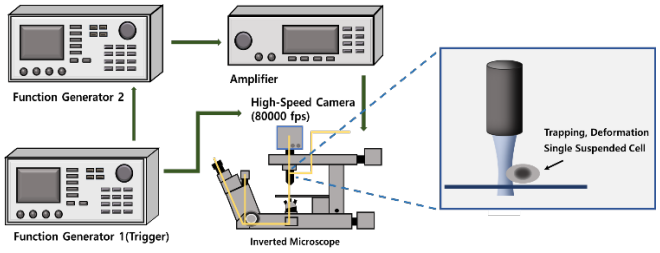
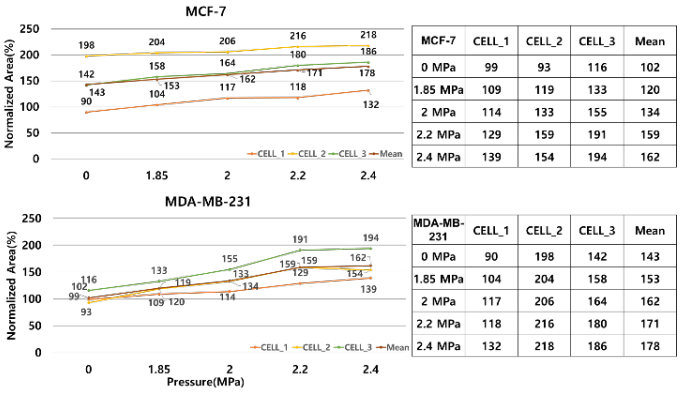


그림 2. 80000fps의 초고속 카메라 기반 음향 핀셋 시스템

3. 연구 결과

이전 연구에서는 크리프 변형(creep-deformation)을 유도하기 위해 40000fps의 초고속 카메라를 사용하여 변환자를 통해 세포에 인가된 신호와 진폭 변조된 힘 사이의 위상 지연을 확인하였다.

본 연구에서는 사인파 형태의 각기 다른 진폭의 세기에서 유방암 세포의 변형을 정량화 했다. 80000fps의 초고속 카메라를 사용하여 서로 다른 압력(1.85, 2.00, 2.20, 2.40 MPa)에서 초점 영역에 갇힌 세포(MCF-7과 MDA-MB-231)의 변형을 모니터링 하였다. 세포의 변형률을 비교한 결과, MDA-MB-231 세포의 변형률이 더욱 큰 값으로 측정 되었으며, 다양한 압력 하에서 세포 변형이 발생함을 확인 하였다. MDA-MB-231 세포는 MCF-7 세포보다 높은 변형률을 나타냄으로써, MDA-MB-231 세포가 MCF-7 세포에 비하여 높은 탄성을 가지고 있음을 알 수 있었다. (그림 3)



MCF-7	CELL_1	CELL_2	CELL_3	Mean
0 MPa	99	93	116	102
1.85 MPa	109	119	133	120
2 MPa	114	133	155	134
2.2 MPa	129	159	191	159
2.4 MPa	139	154	194	162

MDA-MB-231	CELL_1	CELL_2	CELL_3	Mean
0 MPa	90	198	142	143
1.85 MPa	104	204	158	153
2 MPa	117	206	164	162
2.2 MPa	118	216	180	171
2.4 MPa	132	218	186	178

그림 3. 서로 다른 포획 압력(1.85, 2.00, 2.20, 2.40 MPa)에서의 세포 변형

또한 이전의 진폭 변조된 초음파 펄스와, 일정한 진폭의 초음파 펄스를 초음파 변환자에 인가하였을 때의 세포 변형을 비교하였다. 일정한 진폭의 초음파 펄스는 세포가 초점 영역에 갇힌 상태에서 크리프 변형(creep deformation)을 유도한 반면, 진폭 변조된 초음파 펄스는 동적 응력의 양상을 따라 위상차가 발생함을 확인하였다. 이러한 위상차를 분석함으로써, 초점 영역에 갇힌 세포의 점성(viscosity)를 정량화 할 수 있을 것으로 예상된다. (그림 4)

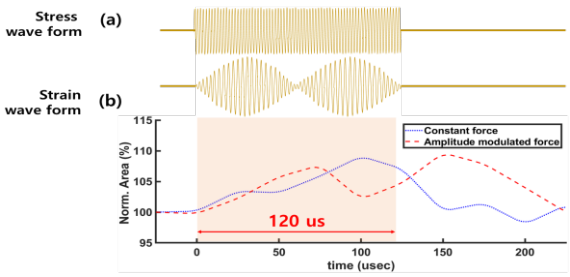


그림 4. 인가되는 응력과 펄스 종류에 따른 세포의 형태 변화

본 연구에서는 음향 핀셋 시스템을 이용하여 유방암 세포의 탄성(elasticity)과 점성(viscosity)를 정량화 할 수 있는 가능성을 확인하였다. 유방암 세포의 점탄성 특성을 분석함으로써 암세포의 침습성과 같은 세포의 표현형을 보다 높은 정확도로 설명할 수 있을 것으로 예상되며, 이를 통해 암세포 전이성 판별에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제와 Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2020R1A2B5B01002786 and 2017M3A9G8084463)

5.참고 문헌

[1] Ketene AN, Schmelz EM, Roberts PC, Agah M. “The effects of cancer progression on the viscoelasticity of ovarian cell cytoskeleton structures.” Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine, vol. 8, no. 1, pp.83-102, 2012

[2] Jae Youn Hwang, Jihun Kim, Jin Man Park, Changyang Lee, Hayong Jung, Jungwoo Lee & K. Kirk shung. "Cell Deformation by single-beam Acoustic Trapping : A Promising Tool for Measurements of Cell Mechanics." Scientific Reports, Article number: 27238, 2016

[3] Małgorzata Lekka. "Discrimination Between Normal and Cancerous Cells Using AFM" BioNanoScience, vol. 6, no.1, pp.65-80, 2016

[4] Y. Abidine, V. M. Laurent, R. Michel, A. Duperray, C. Verdier. "Local mechanical properties of bladder cancer cells measured by AFM as a signature of metastatic potential" The European Physical Journal Plus, vol. 130, no. 10, pp.1-13, 2015

[5] Marita L. Rodriguez, Patrick J. McGarry, Nathan J. Sniadecki. “Review on Cell Mechanics: Experimental and Modeling Approaches.” Applied Mechanics Reviews, vol. 65, no. 6, 2013

[6] A. Link, T. Franke. “Acoustic erythrocytometer for mechanically probing cell viscoelasticity.” Lab on a Chip, vol. 20, no. 11, pp.1991-1998, 2020

[7] Evgeny V. Lyubin, Maria D. Khokhlova, Maria N. Skryabina, Andrey A. Fedyanin. “Cellular viscoelasticity probed by active rheology in optical tweezers.” Journal of Biomedical Optics, vol. 17, no. 10, pp.1-4, 2012

P-035

적외선을 활용한 비침습적 글루코스 농도 측정법에 대한 가능성 연구

정현목[1*], 박대교[1], 허신영[1], 조예찬[1], 이원준[1], 전재훈[1*]
건국대학교 바이오메디컬공학과[1]

A Study on the Possibility of Non-Invasive Glucose Measurement Using Infrared

Hyeon Mok Jeong[1*], Dae Gyo Park[1], Sin-Yeong Heo [1], Ye Chan Cho [1], Wonjune Lee [1], Jae-Hoon Jun[1]
Department of Biomedical Engineering, Konkuk Univeristy
*jjun81@kku.ac.kr

Abstract

As modern society developed, the need for diabetes management emerged due to changes in eating habits. Diabetes, which requires continuous follow-up management, requires the use of invasive blood collection methods. Although this method is currently highly accurate, it has the disadvantage of involving mental and physical problems caused by infection and pain caused by repeated blood collection. In order to solve such a problem, there is a growing need for a method of measuring blood glucose concentration in the body in a non-invasive manner. In this experiment, as part of the non-invasive method, we would like to see the possibility of glucose concentration measurement using infrared rays.

1. 연구 배경

현대 사회의 발전에 따라 현대인의 식습관이 점점 서구적으로 변해가고 있다. 이로 인해 성인병의 발생율이 점점 증가해가고 있다. 이러한 질병 중 하나가 당뇨병이다. '대한당뇨병학회'의 2013년 자료 기준 30세 이상 성인 100명 중 12.4명이 당뇨병 환자이며, 성인 100명 중 19.3명이 공복혈당장애(당뇨병 전 단계)로 나타났다. 매년 당뇨병 환자가 빠르게 늘어 2030년에는 약 517만명, 2050년도에는 약 600만명이 될 것으로 예상되고 있다.[1] 당뇨병 환자의 증가세만큼 당뇨병으로 인한 사망률도 증가하여 국내 사망률은 OECD 국가 중 최고 수준이며 국내 질병으로 인한 사망률 중 4위에 해당한다.[2]

당뇨병 관리를 위해서는 지속적인 혈당의 조절이 필수적이고 이를 위해 하루 4회에서 8회 정도의 혈당 측정이 요구된다. [3] 현재 혈당 측정 방법으로 가장 많이 이용되는 방법은 침습적인 방법으로 혈액을 채취하여 진단기기를 통해 혈당을 측정하는 방법이다. 이러한 침습적인 방법은 하루에 수차례 바늘로 손가락을 찔러야 하여 감염의 위험과 고통으로 인한 스트레스를 동반한다는 단점이 있다.

최근 침습적인 혈당 측정법에 대한 대안으로서 현재 빛을 이용한 비침습적인 혈당 측정에 대한 연구가 진행되고 있다. 빛 중 적외선 파장 영역에서의 빛이 침투성이 뛰어나다는 특성을 가지고 있다. 이러한 이유로 본 연구에서는 글루코스 농도를 가진 샘플 용액에 적외선 파장 영역의 빛을 조사하여 실험을 진행했다. 샘플 용액 내의 글루코스 농도와 적외선 파장 영역에서의 빛이 가진 광학계수 간의 상관관계를 파악하여 빛을 이용한 비침습적 글루코스 농도 측정에 대한 가능성에 대해 연구했다.

2.연구 방법

그림1은 Spectro System을 이용한 글루코스 농도 측정 실험 방법을 나타낸 모식도이다. 샘플에 대하여 적외선 빛을 조사해준 후 반사되어 나온 빛이 Spectro System을 거쳐 감지기로 들어가는 구조이다. 광원으로 900~1700nm 파장 영역의 적외선 빛을 사용하였다. 조사된 빛은 샘플 내에서 산란 및 흡수 작용을 거친 뒤 반사되어 나온다. 그 후, Spectro System 내에서 분광 과정을 거쳐 감지기를 통해 PC에 데이터화 된다. 샘플은 서로 당 농도가 다른 여러 개의 용액을 사용하여 당 농도 변화에 따른 광학 계수의 변화를 관찰하고자 했다. PC에 저장된 데이터는 프로그래밍 과정을 거쳐 그래프화 하여 분석을 진행하였다.

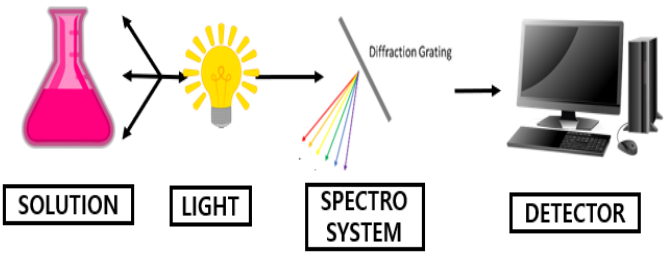


그림1. Spectro System를 이용한 글루코스 농도 측정 실험 방법

그림2는 분광계 분석법의 종류인 투과형 측정법과 반사형 측정법에 대해 나타내는 그림이다. 투과형 분석법의 경우 대상으로 하는 샘플에 빛을 통과시킨 후 내부를 통과한 빛을 감지하는 방법이다. 반사형 분석법은 샘플 내부로 조사된 빛이 내부 산란 과정을 거쳐 다시 반사되어 나온 빛을 감지하여 분석하는 방법이다.[4] 투과형 분석법은 샘플의 두께에 의한 영향을 받는다는 단점이 존재한다. 반사형 분석법의 경우 샘플의 두께가 두껍더라도 측정이 가능하다는 장점을 가지고 있음. 이러한 이유로 본 실험에서는 반사형 분석법을 활용했다.

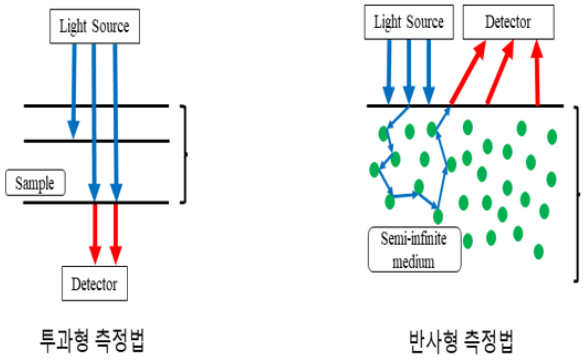


그림2. 투과형 분석법과 반사형 분석법 도식도

3. 연구 결과

그림3은 글루코스 농도 변화에 따른 흡수도 변화를 나타낸 그래프이다. 글루코스 농도가 증가함에 따라 흡수도가 선형에 가까운 로그 그래프의 형태로 증가했다. 선형에 가깝게 증가한다는 것은 두 변수가 높은 상관성을 가짐을 의미한다. 결과적으로 근적외선을 통한 글루코스 농도 측정에 대한 가능성을 볼 수 있음을 알 수 있다.

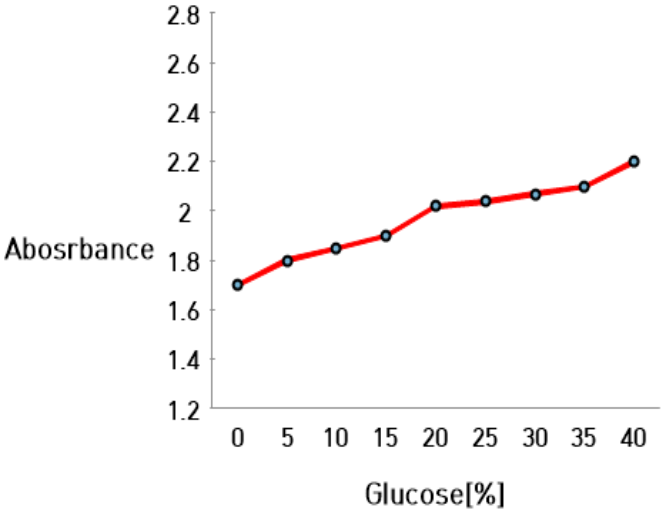


그림3. 글루코스 농도에 따른 흡수도 그래프

4. 결론

본 연구에서는 근적외선대 파장 영역을 활용하여 글루코스의 농도를 측정할 수 있다는 가능성을 보는 것을 목표로 하였다. 이를 위해 분광계 분석법 중 반사형 분석법을 이용하여 실험을 진행했다. 결과적으로 글루코스 농도가 증가함에 따라 흡수도가 선형에 가까운 로그함수의 형태로 증가하였다. 이를 통해 두 변수 사이의 상관성이 확인되었고, 근적외선을 이용한 글루코스 농도 측정의 가능성을 볼 수 있었다.

5. Acknowledgements

이 연구는 충북바이오헬스산업혁신센터 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2022D0701024)

6.참고 문헌

[1] Cho DY, “Diabetes Treatment Trends in the Last 5 Years”, HIRA_ Policy trends, 9, p67-74, 2015

[2] Sin Gon Kim, MD, Dong Seop Choi, MD, “The Present State of Diabetes Mellitus in Korea”, Korean Med Assoc, 51(9), p791-798, 2008

[3] Gang NR, Woo YA, Cha BS, Lee HC, Kim HJ, “Non-invasive Blood Glucose Measurement by a Portable Near Infrared (NIR) System” Yakhak Hoeji, 46, p331~336, 2002

[4] Kim DY, Kim YS, Cho B., Mo C., “Study on Prediction of Internal Quality of Cherry Tomato using VIS/NIR Spectroscopy”, J. of Biosystems Eng., 46, p450~457,2010

P-036

고강도 집속 초음파의 열변형 평가를 위한 교차 편광 영상 장치 설계

유현선*, 김용헌, 염인선, 고동환, 정병조
연세대학교 의공학과

Design of cross polarization imaging system to evaluate thermal deformation of high-intensity focused ultrasound (HIFU)

Hyunseon Yu*, Yongheon Kim, Insun Yeum, Donghwan Ko, Byungjo Jung
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
*dbgustjs0106@naver.com

Abstract

High-intensity focused ultrasound (HIFU) (DNA) can be used for clinical application, especially cosmetics, beauty, and dermatology, because it can induce thermal effect into human skin. There are many types of ultrasound phantom to evaluate ultrasonic device. However, to evaluate the performance of HIFU devices, additive materials are needed to assess thermal change and distribution. To access these issues, we aims to fabricate a silicone based thermochromic phantom and to visualize color change according to HIFU stimulation into thermochromic phantom. Our study included procedure of thermochromic phantom, setup of optical imaging system, and image processing to determine the area of thermal deformation caused by HIFU device. Our results suggest that thermochromic phantom can be used to evaluate the performance of HIFU device. Appropriate image processing method will be needed to elaborate detection algorithm for effective thermal deformation area.

1. 연구 배경

고강도 집속 초음파(High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU)는 초음파를 한 초점에 밀집시켜 국소 영역에 초음파 에너지를 전달하는 기술로, 비침습적이고, 생체조직 내 온열 효과를 유도할 수 있어 다양한 의료 영역에서 사용되고 있다[1]. HIFU 기술이 의공학 분야에 적용될 때, 자극 수준에 따라 온열 에너지 발생량을 정밀하게 점검할 필요가 있다. 초음파 영역에서, 한천, 젤라틴, 실리콘 등 다양한 재료를 이용한 조직 모사 팬텀이 연구되고 있지만, HIFU 기술에 적용하기엔 추가적인 조치가 필요하다. 초음파 에너지로 인한 온열 효과를 정확하고 수치적으로 확인하기 위해 써모커플, 광섬유 온도 프로브 등이 필요하다. 하지만, 온도 측정기를 팬텀 내 삽입할 경우, HIFU 에너지 전달을 방해하고, 측정기 끝 손상이 발생하는 등, 결과적으로 부정확한 측정 결과를 유발할 수 있다.

이에 본 연구에서는, 온도에 따라 색 변화가 발생하는 열변색성 안료를 이용해, 실리콘 기반의 열변형 팬텀을 제작하고 교차 편광 영상 장치를 이용해 HIFU 자극에 따른 색 변화를 영상화 하는 것을 목표로 한다. 교차 편광 영상 장치는 광학 부품을 이용해 촬영 대상의 표면에서 발생하는 빛 번짐을 최소화하여 색 분석에 용이한 광학계로[2], 세부적인 내용은 하단 2. 연구 방법에 기술했다.

2. 연구 방법

열변형 팬텀의 매질로 실온 경화가 가능한 실리콘(KE-1606, ShinEtsu Inc., 일본)이 사용되었다. 초음파용 팬텀 제작에 쓰이는 여러 물질 중 하나로 인체 초음파 감쇄와 음속 범위가 유사한 특징이 있다. HIFU에 의한 온도 변화를 시각화하기 위해 주문 제작한 열변색성 안료(모델명 없음, ㈜아트매직스, 한국)를 첨가 물질로 사용했다. 열변색성 안료는 60 ℃를 기준으로 분홍색에서 무색(흰색에 가까움)으로 비가역적 색상 변화가 발생한다.

팬텀 제작을 위해 유리 비커에 15 ml의 실리콘 경화제(10% v/v, CAT-RG, ShinEtsu Inc., 일본)와 7.5 ml의 열변색성 안료(5% v/v)를 주입하여 쇠막대로 10분 간 혼합한 후 실리콘 127.5 ml를 넣어 쇠막대로 15분 간 혼합했다. 완성된 혼합물은 특수 제작된 몰드에 붓고, 혼합물 내 존재하는 기포를 제거하기 위해 5℃로 유지되는 저온 냉장고에 넣어 48 시간 동안 경화시켰다. 제작된 팬텀이 HIFU 핸드 피스 출력부와 접촉 시, 접촉면 이탈을 최소화 하기위해 3D 모델링 S/W(Blender 3.1, Blender Institute B.V., 네덜란드)를 이용하여 특수 몰드를 설계했다. 설계된 몰드는 3D 프린터(Style-220c, ㈜큐비콘, 한국)를 이용하여 제작되었다.

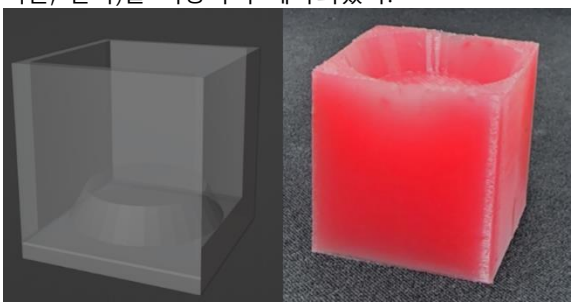


그림 1 평가용 팬텀 몰드 제작을 위한
3D 모델링 설계(좌) 및 제작 결과물(우)

열변형 팬텀의 HIFU 자극에 따른 색상 변화를 관측하기 위해 교차 편광 영상 장치를 구축했다 (그림 2). 교차 편광 영상 장치는 크게 조명 광원과 편광자 2개가 부착된 편광확대경(MAG Vision, ㈜옵토바이오메드, 한국), 영상 촬영용 카메라(MANTA G-125C, Allied Vision GmbH, 독일) 및 초점 조절용 렌즈(#67-714, Edmund Optics Inc., 미국)로 구성된다. 실험에 사용하기 전, 가시광 영역에서 99%의 반사율을 갖는 표준 반사판(SRT-99-100, Labsphere Inc., 미국)을 사용하여 교차 편광 영상 장치의 하드웨어 및 소프트웨어 관련 변수를 조정했다. 반사판을 촬영한 영상의 RGB 최댓값이 포화가 되지 않기 위해 카메라 노출시간을 조정하여 RGB 최댓값이 포화치의 90% 수준이 되도록 했으며, 한 칸 당 0.2 mm를 갖는 정사각형 Grid paper를

이용하여 촬영된 영상 내 실제 길이를 기록했다(70 pixels = 2 mm). 영상 획득을 위한 관련 변수들은 하단 표 1에 정리했다.

HIFU 자극기(HERA POINT, ㈜엘림텍, 한국)는 두 개의 핸드피스를 사용할 수 있고, 핸드피스 별 가변 가능한 초점 깊이가 다르며, 초점 깊이 (1.5/2/3/4.5 mm(핸드피스1), 3/4.5/6/9 mm(핸드피스2)) 별 열변형 양상을 확인하고자 한다. HIFU 자극을 위해 출력 변수는 다음과 같이 지정했다: 조사세기=5(lv), 초당 샷 수=5(#), 총 조사 샷 수=50(#).



그림 2 실험에교차 편광 영상 장치 외관 (3D 모델링 구현)

표 1 실험에 사용된 영상 획득 관련 변수

항목	설정 값
F/#	1.6
초점 거리 (mm)	16
노출시간 (ms)	42
색 보정 계수	Red: 2.86, Blue: 1.67 (표준 반사판 기준)
영상 촬영 S/W	Vimba Viewer (Allied Vision GmbH, 독일)

HIFU 자극에 의한 열변형 영역을 검출하고 핸드피스 내 초점 깊이 별 분석을 위해 영상처리 알고리즘을 구축했으며 영상처리 절차는 수치 해석 S/W(R2021b, Mathworks Inc., 미국)를 이용하여 다. 촬영된 영상에서 열변형 영역 주변을 비관심 영역으로 간주, 이를 제거한 관심영역(Region of Interest, ROI)을 재구성했다. HIFU 자극에 의해 팬텀은 분홍색과 흰색으로 구분되며, 사용한 카메라 센서의 RGB 민감도를 고려, 청색 성분과 관련된 RGB-Blue, YCbCr-Cb 색공간으로 원본 영상을 변환했다. 열변형 영역은 흰색에 가깝기 때문에 가시광 영역의 빛을 대부분 반사하지만, 주변 영역은 분홍색으로 RGB-Red 색공간에서 반사도가 높으며, RGB-Blue 색공간에서 반사도가 적어 결과적으로 열변형-주변 영역 간 색상 대조도가 발생하게 된다. 이를 이용해 HIFU에 의한 열변형 영역만 검출하도록 알고리즘을 설계했다. 영상 노이즈를 최소화하기 위해 Gaussian 및 Median 필터링을 진행한 뒤, 영상 내 대비 개선을 위한 정규화 작업을 수행했다. 처리된 RGB-Blue, YCbCr-Cb 두 영상을 픽셀 위치별로 곱한 뒤 이진화 처리를 통해 형태학적 영상처리의 원본으로 지정했다. 열변형 영역만 추출하기 위해 형태학적 연산 함수(열기, 닫기, 팽창, 채우기 등)를 이용해 주변 영역을 제외한 열변형 영역을 획득했다.

열변형 영역 이진화 영상을 반시계 방향으로 90° 회전 후 합산하여 2D Plot을 도출했으며, 영역 내 픽셀 수의 합이 0이 되는 위치를 최대 깊이로 가정했다.

3. 연구 결과

HIFU 핸드피스 출력 변수를 고정한 상태에서 초점 깊이 변화에 따른 팬텀의 열변형 영역을 촬영했다 (그림 3.). 동일 프로브 내, 초점 깊이가 증가할수록 흰색으로 변하는 지점의 최대 깊이가 증가하는 양상을 보였다.

핸드피스1의 최대 깊이는 1.5/2/3/4.5 mm 기준 2.69/2.74/3.26/3.91 mm, 핸드피스2의 최대 깊이는 3/4.5/6/9 mm 기준 3.29/3.86/4.34/4.97 mm로 확인되었다 (그림 4.). 기준 초점 깊이와 비교한 오차는 핸드피스1은 +1.19/+0.74/+0.26/-0.59 mm, 핸드피스2은 +0.29/-0.64/-1.66/-4.03mm로 확인되며, 3 mm 초점 깊이까지는 설정 값보다 더 깊게, 4.5 mm 초점 깊이 이후부터는 설정 값보다 더 짧은 열변형 영역이 형성되었다.

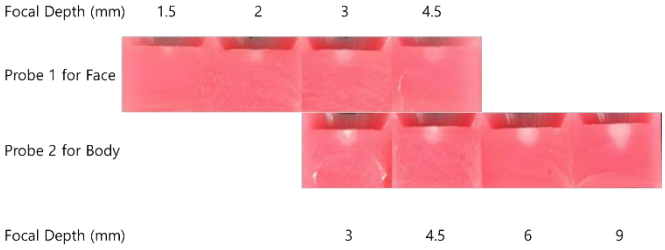


그림 3 초점 깊이 별 HIFU 열변형 영역 결과

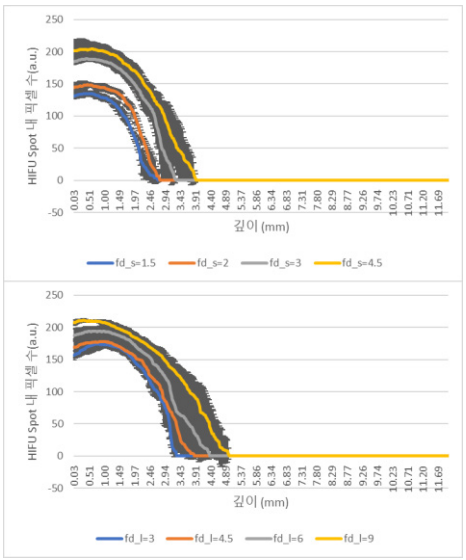


그림 4 초점 깊이 별 열변형 영역 내 이진화 픽셀 수
: 핸드피스1(상), 핸드피스2(하)

목표 초점 깊이가 깊어질수록 더 높은 초음파 에너지를 요구되는 것으로 판단하며, 또한 사용했던 열변색성 안료는 60°C 이하의 온도에서도 미약한 색상 변화가 발생하기 때문에 자극 결과에 영향을 줄 수 있다. 실험에 사용된 출력 관련 고정 변수에서, 총 조사 샷 수를 150 이상으로 시도했을 때, 열변형 영역 끝단이 둥근 형태로 나타났으며 이는 열 확산 이론에서 나타나는 온도 분포 패턴과 유사했다. 이는 HIFU 자극에서 초음파 전달이 온도 상승을 유발하는 것과 어느정도 동일한 양상을 보였다.

4.참고 문헌

[1] A. Eranki et al. "Tissue-mimicking thermochromic phantom for characterization of HIFU devices and applications." *INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA*, Vol 36, No.1, p.517-528, 2019

[2] T. Son et al. "Continuous monitoring of arthritis in animal models using optical imaging modalities" *Journal of Biomedical Optics*, Vol 19, No.10, p.106010.1-106010.7, 2014

P-037

광유전학 인공시각 장치를 위한 광학기반 신경 인터페이스 시스템의 생체 밖 검증

조성훈[1*], 박영훈[1], 성은우[1], 엄경식[1]

부산대학교 전기전자공학과[1]

Ex-vivo verification of the optical neural interface system for optogenetic retinal prosthesis

Seonghoon Jo[1*], Younghoon Park[1], Eunwoo Seong[1], Kyungsik Eom[1]

Department of Electronics Engineering, Pusan National University, South Korea[1]

*jayjo2005@gmail.com

Abstract

The optical retinal prosthesis (ORP) has been spotlighted because of its high spatial and temporal resolution. Still, there is a need for the development of high-resolution ORP using optogenetics. In this study, for the verification of the optogenetics-based ORP, we propose a fully optical neural interface system using a digital micromirror device (DMD), which can stimulate multiple neurons and record neural signals at the same time. The proposed system is aimed to stimulate neurons with patterned light using optogenetics and record the fluorescence image that visualizes the calcium signal from the activated neurons. This system had a spatial resolution of 0.5960 ± 0.1028 μm for imaging and a stimulation MTF value of over 90% for the light pattern wider than 11.23 μm with the power of up to 4.052mW/mm^2 which is sufficient to generate optogenetic stimulation. Furthermore, we measured the calcium (Ca^{2+}) response of retinal ganglion cells (RGCs) in an *ex-vivo* experiment, demonstrating the ability of neural recording. This patterned optical stimulation and imaging system is expected to be the neuromodulation and imaging tool for neuroscience and biomedical fields.

1. 연구 배경

최근, 황반변성, 스타르가르트 질환, 망막색소변성증과 같은 난치성 안질환으로 인한 실명 환자의 시력 회복을 위한 많은 시도가 의 · 공학계에서 진행되고 있다. 그 중, 시신경에 직접적으로 전기 자극을 주어 시력을 복원하는 전기 자극 기반 인공시각 장치는 시력 회복을 위해 많이 사용되고 있지만, 전극을 침습적으로 몸에 삽입해야 할 뿐만 아니라, 전도성이 높은 생체조직으로의 전류 분산으로 인해 단일세포 크기의 해상도를 얻는데 한계가 있다[1]. 반면, 광 자극 기반 인공시각 장치는 높은 공간 및 시간 해상도를 가지며 비침습적인 신경 자극이 가능하다는 점에서 주목받고 있다[2]. 이와 더불어 광유전학(optogenetics) 기술은 표적 세포에 유전적으로 유도된 광민감 성 이온 채널을 통해 신경 반응을 유도한다. 표적 세포, 이온 채널 및 파장을 고도로 지정할 수 있게 하는 광유전학 기술은 신경 생리학 연구에서 다양한 신경 조절 방법의 개발에 활용되고 있다[3].

광유전학을 통한 고해상도의 신경 자극을 위해서는 단일 세포 단위의 선택적인 신경 자극이 필요하다. 디지털 마이크로-미러 장치(digital micro-mirror device, DMD)는 다수의 마이크로 거울과 actuators로 이루어져 있으며, 이를 이용해 거울 표면의 형태를 변조하여 빛 패턴을 생성하는 기능을 하는 장치로, 그 간단한 구조와 설계 용이성으로 인해 신경 광학 장치에 널리 사용되고 있다[2].

본 연구진은 DMD가 내장된 디지털 라이트 프로세싱(digital light-processing, DLP) 유닛을 이용하여 광유전학적인 신경 자극을 위한 패턴 빛 자극 시스템을 개발하여 단일 신경세포 단위의 빛 자극 및 기록을 목표로 한다. 단일 신경세포 단위의 자극을 위하여, 최소한 표적 세포인 망막신경절 세포(retinal ganglion cell, RGC)의 크기(~10μm)의 작은 빛 패턴 생성과 함께 충분히 강한 파워(> 0.2mW/mm^2(ChR2))를 전달할 수 있어야 한다. 본 연구진은 커스텀 DLP 유닛을 활용한 패턴 빛 자극 및 이미징 시스템을 개발하고, 성능을 검증하였다.

2.연구 방법

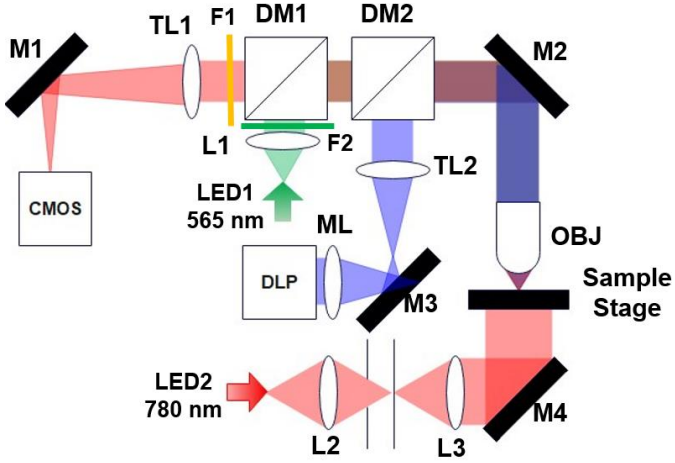


그림 1. 패턴 자극 및 이미징 시스템 도식

(Dichroic mirror (DM), lens (L), tube lens (TL), minifying lens (ML), mirror (M), objective lens(40X) (OBJ), LED1 (λ=565nm), LED2 (λ=780nm), excitation filter (F1, bandpass, 578±10.5 nm), emission filter (F2, bandpass, 641±37.5 nm)

2.1. 광학 시스템 디자인

그림 1.은 패턴 자극 및 이미징 시스템의 도식을 보여준다. DLP 유닛(DPM-E4500MKII, ~1.2 W, 450 nm)에서 출력된 자극 광은 축소 렌즈(ML)과 튜브 렌즈(TL2)를 통과하여 DM1의 dichroic mirror에 반사되어 샘플에 도달한다. 샘플에서 반사된 빛은 튜브 렌즈(TL1)를 통과하여 1616 x 1240 픽셀 해상도의 CMOS 카메라에서 감지된다.

이미징 시스템은 Köhler illumination을 이용한 trans-illumination과 형광 이미징을 위한 epi-illumination으로 구성된다. Köhler illumination을 통해 샘플을 균일한 세기로 조명

할 수 있게 하였다. Epi-illumination은 LED1(λ = 565 nm)을 광원으로 사용하였으며 LED1에서 나온 빛은 DM1의 필터 셋을 거쳐 샘플로 향한다.

2.2. 시스템 성능 확인

시스템의 이미징 성능은 형광 입자(n=3)의 point spread function(PSF)을 가우시안 피팅한 후, 반 전치폭(FWHM)을 구하여 해상도를 계산하였다.

시스템의 자극 성능은 패턴 정밀도 파악을 위해 DLP로 조사된 다양한 공간 주파수를 가지는 패턴으로부터 식. 1을 이용하여 modulation transfer function(MTF)를 계산하였고, 샘플 면에 광도계를 두고 광 밀도를 측정하였다.

$$\mathrm{MTF} = \frac{I_{max} - I_{min}}{I_{max} + I_{min}} \quad (\text{식. } 1)$$

2.3. *Ex-vivo* 실험

Ex-vivo 실험은 wild 타입 마우스(C57BL/6N) 망막의 RGC 층에 칼슘 인디케이터(X-Rhod-1, 20mM, Ex: 580 nm, Em: 602 nm)를 안구의 시신경에 주입하여 전달한 후[4] 망막을 분리하여 perfusion system이 갖춰진 챔버에 두고 이미징 시스템으로 관찰하는 방식으로 진행하였다. Perfusion system을 통해 AMES medium을 망막에 공급하여 세포 활성을 유지시키며 이미징을 진행하였다.

형광 이미징을 위한 빛이 불필요하게 광수용체를 자극하여 발생하는 신경 신호를 억제하고, RGC 세포의 활성을 선택적으로 확인하기 위하여 시냅틱 블라커(CNQX(50μM), D-AP5(50μM))를 사용하였다.

RGC의 활성은 고농도의 KCl 용액(45mM)을 이용하여 유도하였고, LabVIEW를 이용하여 모든 과정을 실시간으로 기록하였다.

3. 연구 결과

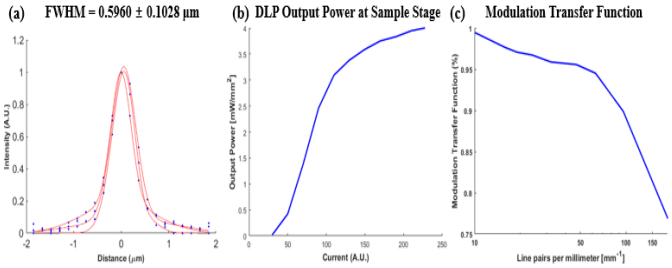


그림 2. (a): 형광 입자의 PSF(n=3), FWHM = 0.5960 ± 0.1028 μm, (b): 샘플 면에서 DLP 입력 전류에 따른 광밀도(0.017~4.052mW/mm^2), (c) 자극 시스템의 MTF

3.1. 시스템 성능

FWHM으로 얻은 시스템의 이미징 해상도는 0.5960 ± 0.1028 μm로 나타났고(그림2. (a)), DLP를 이용한 빛 자극은 최대 4.0523mW/mm^{2}의 세기로 측정되었다(그림2. (b)). 또한 간격이 11.23μm 이상인 패턴의 경우, MTF 값이 90%이상으로 나타났다(그림2. (c)).

3.2. *Ex-vivo* 실험

망막은 bright-field 이미징을 통해 RGC 층에 초점을 맞추고 해당 지점에 형광 발현 여부를 확인한 후 신경 반응 실험을 실시하였다. Bright-field 이미지와 형광 이미지에서 단일 RGC를 구분할 수 있었다. (그림 3. (a), (b))

KCl을 이용한 신경활성을 유도하기 전에, 먼저 AMES medium을 투입하여 형광 반응 여부를 확인하고 이후에 KCl

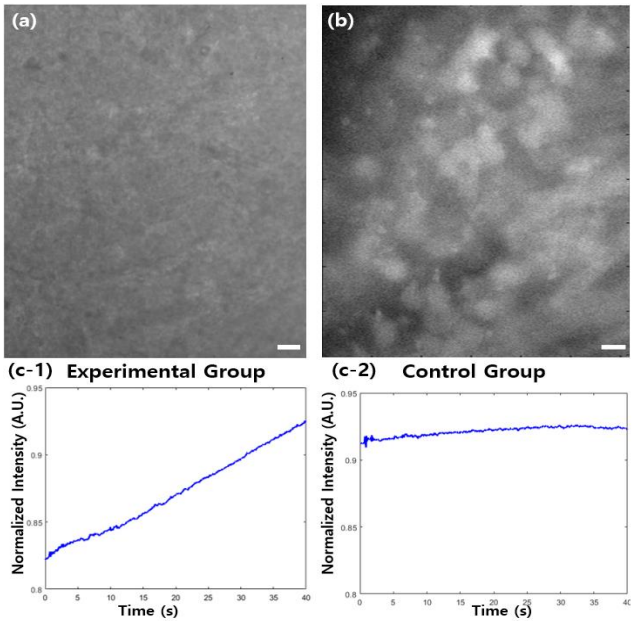


그림 3. Ca^{2+} 인디케이터가 주입된 RGC 층의 bright-field image (a)와 fluorescence image (b). KCl (c-1) 혹은 AMES medium (c-2) 주입 5 초 후의 intensity plot. (Scale bar: 20 μm)

용액을 투입하고 형광 발생을 관찰하였다.

대조군으로써 perfusion system에 포함된 AMES medium을 챔버에 주입하였을 때는 형광 세기의 증가가 두드러지지 않았지만(그림3. (c-2)), 고농도 KCl을 주입하여 RGC의 활성을 유도하였을 때는 형광 세기가 증가하는 것을 확인할 수 있었다. (그림 3. (c-2))

4. 결론

본 연구에서는 광학 자극 및 이미징 장치를 제작하였으며 해당 시스템의 이미징(0.5960 ± 0.1028 μm)과 자극 성능(<4.0523mW/mm^2, >90% at over 11.23 μm 크기의 패턴)을 검증하여, 단일 RGC의 자극 및 이미징이 가능성을 보였다. 또한, 이미징 시스템을 이용한 Ca^{2+} 인디케이터의 형광 발현을 관찰함으로써 RGC에서의 optogenetics 자극을 광학적으로 확인할 수 있음을 보였다.

4. Acknowledgements

이 성과는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 (MSIT) (2020R1C1C1010505)과 BK21PLUS, 4차 산업혁명 ICT 융합을 위한 창의적 인재 교육 및 연구프로그램의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

1. K. Eom, J. Kim, J. Choi, T. Kang, J. Chang, K. Byun, S. Jun, and S. Kim, “Enhanced Infrared Neural Stimulation using Localized Surface Plasmon Resonance of Gold Nanorods”, *Small* **10**, 3853-3857 (2014).
2. H. Jung, H. Kang, and Y. Nam, "Digital micromirror based near-infrared illumination system for plasmonic photothermal neuromodulation, "*Biomed. Opt.* Express 8, 2866-2878 (2017)
3. L. Fenno, O. Yizhar, and K. Deisseroth, “The development and application of optogenetics,” Annu. Rev. Neurosci. 34(1), 389–412 (2011).
4. Behrend MR, Ahuja AK, Humayun MS, Weiland JD, Chow RH. “Selective labeling of retinal ganglion cells with calcium indicators by retrograde loading in vitro.” *J Neurosci Methods*. 179(2):166-172 (2009).

Artificial Compound Eyes Imaging System with wide Field of View

Huu Lam Phan[1], Jungho Yi[2], Changhoon Baek[2], Jisung Kim[2], Jongmo Seo[2], and Kyo-in Koo[1], *
[1] Department of Electrical, Electronic and Computer Engineering, University of Ulsan, Ulsan 44610, Republic of Korea.
[2] Electrical and Computer Engineering Department, Seoul National University, Seoul, 08826, Republic of Korea.
* Corresponding author: Kyo-in Koo, kikoo@ulsan.ac.kr, ORCID: 0000-0003-4173-9218

Abstract

In nature, a compound eye has the advantages of a wide field of view (FOV) and high sensitivity to motion, providing inspiration for the development of numerous biomimetic vision systems. Recently, various types of artificial compound eyes (ACEs) are reported, with a planar microlens camera being the most common one. However, the planar system has a narrow FOV. In this abstract, we present a developed artificial compound eyes imaging system using an aspherical lens attached to a 3D printed jig to achieve a wide FOV for the previous artificial compound eyes system. The results show that the developed ACEs system has a wider FOV (130°) than the previous ACEs system (90°). Moreover, it achieves a higher resolution image than the previous system.

1. Introduction

For recent millions of years, animals' structures and functions have developed. Due to the diversity of their habitats, various species have different distinctive characteristics. This served as inspiration for the development of numerous biomimetic systems that imitate the unique traits of creatures [1]. In nature, the three main categories of optical systems are human eyes, fisheyes, and compound eyes. In contrast to vertebrate single-aperture eyes, vertebrate compound eyes are multi-aperture systems composed of tiny eyes with various viewing angles. Consequently, their FOV can be as large as that of fisheyes. Because of their prominent optical systems, vertebrate compound eyes are now the primary inspirations for biomimetic vision systems [2]. Furthermore, they could achieve high spatial resolution; thus, artificial compound eye systems have been widely developed in practical applications.

Recently, there are numerous varieties of ACEs, with the most common consisting of a planar microlens array and a planar pixel. For example, Keum *et al.* proposed the planar ACEs camera inspired by the vision principle of Xenos peckii, an endoparasite of paper wasps [3]. The camera has an ultrathin structure with a diameter of 3.4 mm, and a total track length of 1.4 mm, a 68° FOV. In 2020, Kim *et al.* also reported an ultrathin ACEs camera inspired by the vision system of Xenos peckii for high-contrast and high-resolution imaging [4]. The ultrathin ACEs camera, including multilayered aperture arrays, inverted microlens arrays, and gap spacers on a planar CMOS image sensor, has a total track length of 740 μm and a FOV of 73°. In addition, our previous study reported an insect-mimetic imaging system inspired by arthropods. The compound eye imaging system using a microlens array integrated with a gold screening layer and a conventional CCD image [5]. This imaging system has a thin optic system and a large FOV of 90°. Although these above ACEs imaging systems show an ultrathin structure and a high resolution, their FOV is still narrow due to the planar-distributed subeyes. Realizing an ACEs imaging system with a high resolution and a wide FOV is required in practical applications.

In this letter, we develop the previous ACEs imaging system with a wide FOV using an aspherical lens attached to a 3D printed jig. The developed ACE imaging system can expand the FOV from 90° to 130°.

2. Method

Figure 1 shows the previous ACEs imaging system that consists of a mirolens array attached on the 3D printed jig and a conventional CCD image sensor. To achieve a wide FOV, we fabricate an aspherical lens attached on another 3D printed jig to get a wide FOV for the above ACEs imaging system. Figure 2 describes the developed ACEs imaging system.

The Norland optical adhesive 73 (Edmund Optics Inc., New York, USA) is used as material for the curved lens. To fabricate the curved lens on the 3D printed jig, a pipette and a UV light is used to generate an aspherical lens that has a diameter of 8 mm on the hole of 3D printed jig, as depicted in Figure 2(b).

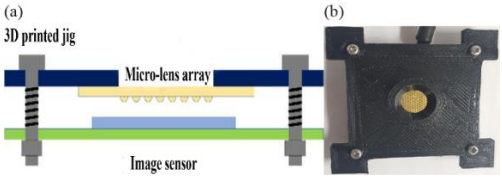


Figure 1. (a)-(b) The previous ACEs imaging system [5].

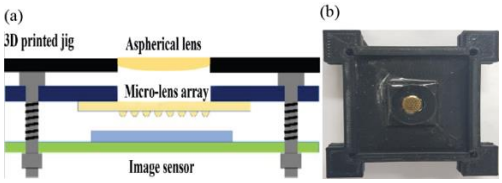


Figure 2. (a)-(b) The developed ACEs imaging system.

3. Results

To measure the FOV of the developed ACEs imaging system, a 3D printed half-circle goniometer is utilized, as described in Figure 3. The goniometer has 90 bars on each side, where each line is 1° starting from the bar with 0° at the center position of the goniometer.

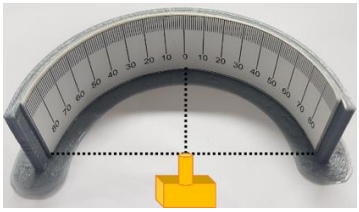


Figure 3. 3D printed goniometer and camera setup.

Figure 4 illustrates the FOV measurement results of the previous ACEs imaging system. The micro-lens in the center column, which has the 0° line at the center showed 80° FOV with 40° on each side from the center line. However, the left and the right micro-lenses view 45° on each side from the center line. This implies that the micro-lens array system has FOV of 90°.

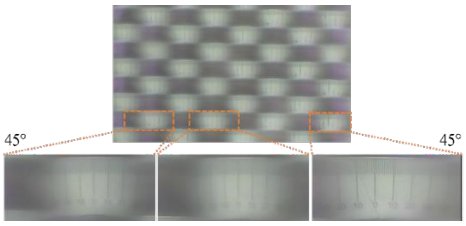


Figure 4. The FOV test images of the previous ACEs imaging system.

Meanwhile, the FOV measurement results of the developed ACEs imaging system, as depicted in Figure 5. The FOV of the center microlens is expanded up to 110°. Furthermore, the left and right microlens show a FOV of 60° and 70° on each side from the 0° bar, respectively. It indicates that the developed ACEs imaging system has 130° FOV. Moreover, the captured image of the developed ACEs system is high resolution than the previous ACEs system.

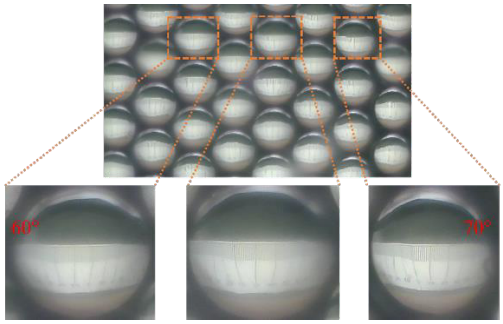


Figure 5. The FOV test images of the developed ACEs imaging system.

4. Acknowledgments

This work was supported by the Ministry of Science and ICT, Republic of Korea (NRF-2020R1F1A1075779) and by the Practical technology development medical microrobot Program (R&D Center for Practical Medical Microrobot Platform, HI19C0642) funded by the Ministry of Health and Welfare (MOHW, Republic of Korea) and the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI, Republic of Korea), and supported by Korean Medical Device Development Fund (KMDF PR 20210527 0006-2021-01), Republic of Korea.

Reference

1. Phan, H.L.; Yi, J.; Bae, J.; Ko, H.; Lee, S.; Cho, D.; Seo, J.-M.; Koo, K.-i. Artificial Compound Eye Systems and Their Application: A Review. Micromachines 2021, 12, doi:10.3390/mi12070847.
2. Yi, J.; Baek, C.; Kim, J.; Koo, K.; Seo, J. Fabrication of a light screen-aperture integrated flexible thin film micro-lens array for a biomimetic superposition compound eye. Opt. Express 2021, 29, 39214-39226, doi:10.1364/OE.442774.
3. Keum, D.; Jang, K.-W.; Jeon, D.S.; Hwang, C.S.H.; Buschbeck, E.K.; Kim, M.H.; Jeong, K.-H. Xenos peckii vision inspires an ultrathin digital camera. Light: Science & Applications 2018, 7, 80, doi:10.1038/s41377-018-0081-2.
4. Kim, K.; Jang, K.-W.; Ryu, J.-K.; Jeong, K.-H. Biologically inspired ultrathin arrayed camera for high-contrast and high-resolution imaging. Light: Science & Applications 2020, 9, 28, doi:10.1038/s41377-020-0261-8.
5. Seo, M.; Seo, J.-M.; Cho, D.-i.; Koo, K.-i. Insect-Mimetic Imaging System Based on a Microlens Array Fabricated by a Patterned-Layer Integrating Soft Lithography Process. Sensors 2018, 18, doi:10.3390/s18072011.

P-039

고밀도 표면 근전도 분해를 위한 비전 트랜스포머

데레무스타파데지[1], 구기원[1], 이보름[1*]

광주과학기술원 의생명공학과[1]

Vision transformer for the decomposition of high-density surface electromyography

Mustapha Deji Dere[1], Gi-won Ku[1], Boreom Lee[1*]

Department of Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Korea

*leebr@gist.ac.kr

Abstract

Pattern recognition algorithms are used with high-density surface electromyography (HD-sEMG) to diagnose neuromuscular diseases or control human-machine biomedical devices. However, the conventional HD-sEMG analysis techniques fail to estimate the underlying neurophysiology of the muscles resulting in a sub-optimal implementation in real-time. Blind source separation techniques are implemented offline for the identification of motor units (MU) due to computational complexity, hence limiting adoption for real-time device control. In this study, we propose a supervised learning approach to MU decomposition in real-time. The windowed HD-sEMG was decomposed offline using a convolution kernel compensation (CKC) technique. The decomposed motor unit spike trains (MUST) and the preprocessed HD-sEMG were used to train a vision transformer deployed to the edge for real-time neural drive estimation. The vision transformer performed similarly to the CKC technique offline. However, the supervised learning approach resulted in a lower computation time within the human electromechanical delay. The implementation of the decomposition algorithm resulted in an average precision of 0.97 and a sensitivity of 1.0. This study is a step toward real-time identification of motor units from HD-sEMG using a supervised learning approach.

1. Introduction

Muscle electrical activity is measured using either intramuscular electromyography (iEMG) or surface electromyography (sEMG). iEMGs are surgically implanted to record from deep muscles, reducing the impact of muscle crosstalk and environmental artifacts. iEMG, otherwise, estimates neural drive from fewer motor units (MU). However, high-density electromyography (HD-sEMG) measures more MU from an array of superficial muscles without surgery.

EMG analysis methods such as machine learning or the non-negative factorization (NMF) approach are used to analyze HD-sEMGs for neural interfacing and neuromuscular diagnostics. However, conventional EMG analysis methods neglect the underlying human neurophysiology, resulting in model degradation. The decomposition of HD-sEMG to estimate the neural drive from the motor neuron in the spinal cord is described as a potential approach to improve model degradation caused by electrode shift disturbance, inter-subject variability and muscle fatigue[1].

Blind source separation (BSS) techniques such as fast independent component analysis (fastICA), convolution kernel compensation (CKC) and bayesian filtering have been proposed for the identification of motor unit spike trains. However, such techniques are typically computationally expensive to be implemented for real-time applications. Recently, supervised deep learning approaches are proposed for real-time identification of MU discharge timing[2]. The author in[3] investigated the feasibility of a 1D-convolution neural network (CNN) for the decomposition of HD-sEMG, while a gated recurrent unit (RNN) was proposed for the estimation of the motor unit spike train (MUST) in [4].

2. Research Method

The proposed algorithm is based on the decomposition of the HD-sEMG using the CKC proposed in[5]. The MUST with the segmented preprocessed HD-sEMG isinput and label respectively, to train a vision transformer (ViT) deployed for real-time decomposition as illustrated in Figure 1. Single output ViT (SO-ViT) decomposing one MU per ViT model and multiple output ViT (MO-ViT) decomposing multiple MU with one ViT are compared in this study.

2.1. Dataset and preprocessing

The detailed data acquisition of the open access experimental data used to validate the algorithm is discussed in[3]. A 64-channel grid HD-sEMG with a sampling frequency of 2048Hz was used to acquire data from six volunteering male subjects without neuromuscular dysfunction. The raw sEMG was filtered using a 2nd order Butterworth filter with a cutoff at 20-750Hz. The raw data were normalized and segmented into a window of 59ms (120 data points) in length with 2ms (5 data points) overlap and a width of 64 corresponding to the number of channels. A total of 20586 samples were used for training and validation while 10185 samples were used to test the model in real-time.

2.2. Decomposition using CKC

The CKC compensates for the unknown motor unit action potential (MUAP) waveform H in (1) while the MUST sources $\bar{s}$ are estimated using (2). The cross-correlation vectors $c_{si\bar{y}}^{T}$ of the ith, MU is estimated iteratively using natural gradient descent. y(k) is the EMG observation at time k, ω(k) indicates an independent identical white noise. $C_{\bar{y}\bar{y}}^{-1}$ represent correlation matrix.

$$\underline{y}(k) = H\bar{s} + \omega(k) \quad (1)$$

$$\overline{si} = c_{si\bar{y}}^{T} C_{\bar{y}\bar{y}}^{-1} \bar{y}(k) \quad (2)$$

2.3. Structure of the Vision Transformer

Transformers are a class of self-supervised learning approaches initially proposed for natural language processing (NLP). ViT was recently proposed for image classification achieving greater accuracy than the state-of-

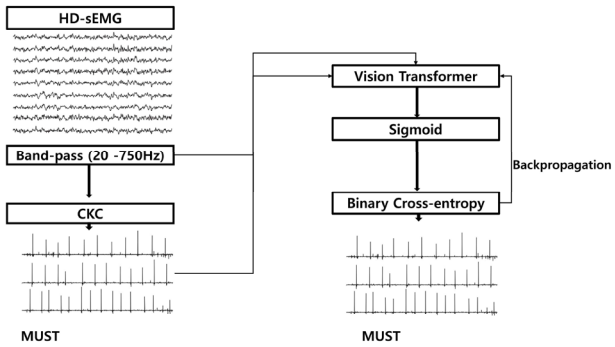


Figure 1. Proposed framework for HD-sEMG decomposition.

the-art CNN architecture. The preprocessed segmented HD-sEMG is divided into patches and then projected into learnable embeddings. The embeddings are passed into the transformer encoder block including a multi-head attention and multi-layer perceptron (MLP) to obtain a global representation. A final linear layer similar to the dense layer in CNN is used to learn non-linearities and map the global representation to the output. The output utilizes a sigmoid activation function to evaluate the presence or absence of a spike. An activation of greater than 0.5 signifies and presence of a spike while less than 0.5 the absence. The encoder's MLP head employs a gaussian error linear unit (GELU) activation function.

The entire algorithm was implemented with the TensorFlow framework with implementation found here https://github.com/deremustapha/HD-sEMG-Decomposition. The implemented MO-ViT model is identical to the SO-ViT except for the final layer with multiple outputs. The number of neurons in the output layer is determined by the number of MU to be decomposed.

The model was deployed to an Nvidia Jetson Nano for real-time decomposition. The jetson Nano was operated in the 10 W mode (4 core CPU 1900MHZ, GPU 1000 GHz). The Nvidia Jetson is powered by a 12V battery with the entire design weighing 143.0g.

3. Result

Sensitivity and precision were used to validate the efficiency of the deep learning model decomposing the experimental HD-sEMG offline. The SO-ViTs resulted in identical sensitivity of 1.0 and precision of 0.9768±0.0069 to the MO-ViTs. The result indicates the robustness of the ViT to decompose HD-sEMG with minimal calibration and high spatiotemporal resolution.

The effect of the patch size and heads was evaluated on both models proposed in the study. The study found no difference in performance. The patch size of 12 and 2 heads were selected as a trade-off between computation complexity and resource on the deployment device. The proposed model decomposes 10 MU with a training time of 31.5s per epoch for the SO-ViTs model and 20s for the MO-ViTs model. Furthermore, the MO-ViT deployed resulted in an average computation inference latency of 258.70ms. Table 1 illustrates the performance of the model when the number of decomposed MU is varied. The result indicates minimal difference in latency with increasing MU.

Table 1. Performance of the MO-ViT.

Number of MU	Sensitivity	Precision	Computation time (ms)
2	1	0.9702	238.22
6	1	0.9732	261.08
10	1	0.9919	258.70

Moreover, there was no statistical significance when the number of MU decomposed with the CKC approach is compared with the MO-ViT.

4. Conclusion

The supervised learning approach proposed in this study was based on ViT to decompose HD-sEMG into MU in real time. The estimated neural drive resulted in a similar MU decomposition compared to other deep learning approaches. The study also established the versatility of the algorithm without regard to the patch size and number of heads. The decomposition latency is consistent with the human electromechanical delay assuring the overall real-time feasibility. To the best of our knowledge, this is the first work demonstrating the deployment of a vision transformer to an edge device for real-time estimation of discharge time from raw HD-sEMG.

Our future study will focus on evaluating the robustness of the model when the signal-to-noise ratio (SNR) is varied to simulate a noisy environment. Furthermore, the interpretation of the model would be evaluated to establish the generalizability of the model.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) through the Basic Science Research Program funded by the Ministry of Science and ICT under Grant 2020R1A2B5B01002297.

5. References

[1] H. Xu and A. Xiong, “Advances and disturbances in sEMG-Based intentions and movements recognition: A review,” *IEEE Sens. J.*, vol. 21, no. 12, pp. 13019–13028, 2021, doi: 10.1109/JSEN.2021.3068521.

[2] A. Holobar and D. Farina, “Noninvasive Neural Interfacing With Wearable Muscle Sensors,” *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 38, no. 4, pp. 103–118, 2021.

[3] Y. Wen, S. Avrillon, J. C. Hernandez-Pavon, S. J. Kim, F. ois Hug, and J. L. Pons, “A convolutional neural network to identify motor units from high-density surface electromyography signals in real time,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 18, no. 5. 2021, doi: 10.1088/1741-2552/abeead.

[4] A.K. Clarke *et al.*, “Deep Learning for Robust Decomposition of High-Density Surface EMG Signals,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 68, no. 2, pp. 526–534, 2021, doi: 10.1109/TBME.2020.3006508.

[5]A. Holobar and D. Zazula, “Multichannel blind source separation using convolution Kernel compensation,” *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 55, no. 9, pp. 4487–4496, 2007, doi: 10.1109/TSP.2007.896108.

P-040

BCI 기반 가상현실 상지재활에서 가상 손의 유무에 따른 뇌활성도 영향 사전연구

임현미[1], 구정훈[1*]
계명대학교 의용공학과[1]

Preliminary study on the Effect of Virtual Hand on Brain Activity in BCI-based Virtual Reality Upper Limb Rehabilitation

Hyunmi Lim[1], Jeonghun Ku[1*]
Department of Biomedical Engineering, College of medicine, Keimyung University, Daegu, Korea
* kujh@kmu.ac.kr

Abstract

Here, we investigated the effect of virtual hand on brain activity in BCI-based virtual reality rehabilitation. Three healthy individuals performed a BCI-VR game. There were two conditions, one with and one without virtual hand. The results reveal that the virtual hand increased cerebral motor cortex activity and SSVEP during motor learning. It would give us considerable information in designing and developing effective VR rehabilitation system which is devised to facilitate motor circuit activations.

1. 연구 배경

가상현실 운동 재활은 환자에게 다양한 피드백을 제공하고 반복적인 운동 학습을 가능하게 하여 신경가소성을 극대화한다[1]. 가상현실을 활용한 운동시스템을 경험할 때, 시스템이 제공하는 피드백에 따라 훈련자의 뇌활성도가 영향을 받는다. 특히, 자신의 손과 동기 된 가상의 팔은 사용자에게 자신의 팔처럼 인식되게 된다[2]. 따라서 본 연구에서는 BCI 기반의 가상현실 재활에서 가상의 손이 뇌활성에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

2. 연구 방법

2.1. 가상현실 게임 재활 프로그램

2.1.1. 운동 과제 및 재활 게임 컨텐츠

운동 과제는 손을 책상 위에 내려놓고 책상 위 2차원 평면상에서 가상의 목표물을 따라 손을 움직이는 과제로 구성했다 [그림 1]. 가상의 목표물은 2차원 평면 위 무작위 위치로 움직였다. 가상의 손은 물뿌리개를 쥐고 있으며 실제 손의 위치와 움직임에 동기화 되어 보여지도록 했다.



[그림 1] 가상현실 게임 재활 프로그램

2.1.2. 과제 집중을 검출하기 위한 SSVEP 기술 접목

팔 운동 과제를 안내하는 가상의 목표물, 그리고 손의 위치를 표시하는 물뿌리개를 15 Hz로 깜빡였다. 두 물체를 관찰하는 것에 집중할 경우 SSVEP 뇌파 신호가 발생하도록 유도하였다.

2.1.3 재활 게임 피드백

뇌파신호로 확인한 집중 정도와 운동과제 수행도를 이용하여 가상현실 재활 게임의 피드백을 제공했다. SSVEP 뇌파 신호가 나타남과 동시에 가상의 물뿌리개를 목표물의 위치와 일치하도록 팔을 움직일 경우 가상의 손이 물뿌리개를 움켜쥐고 식물에 물을 주어 꽃이 피어나는 시각적, 청각적 피드백을 제공했다. 피드백은 집중 정도에 비례하게 제공하였다. 집중도가 높을 경우 물뿌리개를 세게 움켜쥐어 많은 양의 물을 주고, 더 많은 양의 꽃이 피도록 했다.

2.2. 뇌파측정 및 가상현실 시스템 구성

EEG 데이터는 DSI-24 (wearable sensing, San Diego, USA)를 사용하여 측정하였다. 19채널 건식 전극이며 (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2) 샘플링 주파수는 300Hz로 구성했다.

가상현실 환경을 제공하고, 손의 움직임을 추적하는 장비로 Oculus Quest 2 (meta, USA)를 사용하였다.

2.3. 실험 절차

2.3.1. 피험자

건강한 20대 성인 3명을 대상으로 실험을 수행하였다 (남 1명, 여 2명).

2.3.2. 실험 장비 착용

피험자는 의자에 앉아 뇌파 측정 기기와 HMD를 착용하였다. 양 손을 책상에 나란히 내려놓고 오른손으로 컨트롤러를 쥐어 손의 위치를 실시간으로 파악할 수 있도록 했다.

2.3.3. 뇌파 신호 품질 확인

뇌파 신호의 임피던스를 확인하여 잡음 없이 깨끗하게 수집되고 있는지 확인하였다.

2.3.4. 휴식상태 뇌파 측정

안정상태에서의 뇌파 신호를 수집하였다. 검은색 화면의 중심에 흰색 십자가가 있는 그림을 1분 동안 바라보도록 하였다.

2.3.5. 분류기 설계를 위한 트레이닝 수행

팔 운동 과제를 안내하는 물체, 그리고 손의 위치를 표시하는 물체의 깜빡임에 대한 집중 여부를 확인하는

분류기 설계를 위하여 트레이닝을 수행했다. 15Hz로 깜빡이는 물체를 관찰할 때의 뇌파와 깜빡이지 않는 물체를 관찰할 때의 뇌파를 3분간 수집하였다.

2.3.6. 분류기 설계

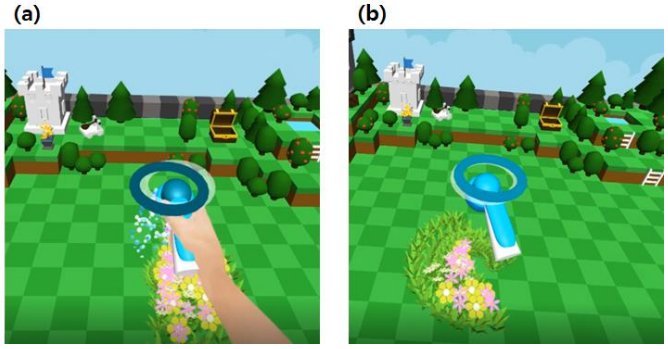
트레이닝에서 수집한 뇌파 데이터를 이용하여 openVIBE software platform으로 분류기를 설계하였다. 분류 알고리즘은 Support Vector Machine (SVM)을 이용하였으며 SSVEP (14.5-15.5Hz) power를 feature로 사용하였다.

2.3.7. 팔 운동 범위 설정

피험자 개인의 팔 길이 등의 신체 조건에 적합한 팔 운동 환경을 제공하기 위한 보정 작업을 수행했다. 컨트롤러를 쥔 오른손을 책상 위에 두고 팔을 몸에 최대로 붙였을 때와 팔을 앞쪽으로 최대한 멀리 폈을 때의 팔 움직임 가동 범위를 측정하여 팔 운동 범위를 피험자 개인에게 맞도록 설정하였다. 운동 영역의 범위는 개인별 최대 팔 움직임 가동 범위의 95 퍼센트의 길이(최대 운동 거리)의 영역 내에서 움직이도록 했다.

2.3.8. 가상현실 게임 재활 수행

운동 과제 수행 중 실제 손 움직임에 대응하는 가상의 손을 보여주는 것에 대한 효과를 알아보기 위하여 두 가지 실험 조건을 수행했다 [**그림** 2]. (1) 손의 위치를 나타내는 가상의 물뿌리개를 쥐고있는 가상의 손을 보여주는 컨디션과 (Visible) (2) 가상의 손이 보이지 않고 물뿌리개만 보이는 컨디션으로 구성했다 (Invisible). 각 컨디션을 5분 동안 수행하였으며 순서는 무작위로 하였다.

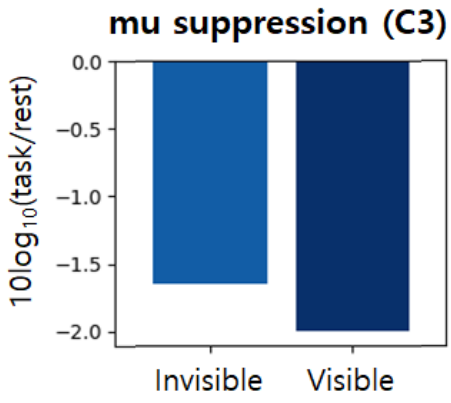


[그림 3] 가상현실 게임 재활 컨디션 (a) 가상의 손을 보여주는 컨디션 (b) 가상의 손을 보여주지 않는 컨디션

3. 연구 결과

3.1. mu power

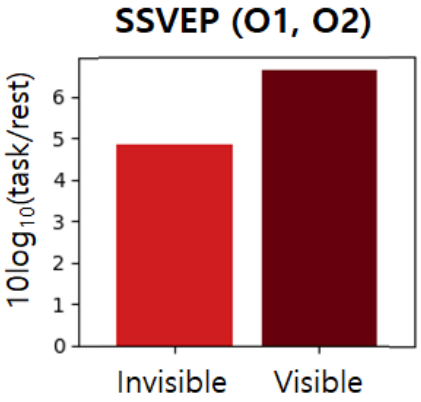
가상 손을 보여주는 상지재활 컨디션과 보여주지 않는 컨디션 모두 운동피질의 mu power (8-13Hz)가 안정상태보다 감소함을 보였다 [그림 3]. 가상의 손을 보여주는 경우 그렇지 않은 상지재활 보다 mu power가 더 많이 감소함을 나타냈다.



[그림 4] mu power (8-13Hz) 감소

3.2. SSVEP

가상의 목표물과 물뿌리개의 깜빡임에 집중하면 발생하는 SSVEP는 Invisible, Visible 컨디션 모두에서 증가했음을 보였다 [그림 4]. 두 가지 조건 모두에서 SSVEP 증가를 보였지만, 가상의 손을 보여주는 조건이 그렇지 않은 조건보다 SSVEP가 더 크게 나타났다.



[그림 2] SSVEP (14.5-15.5Hz) 증가

4. 결론 및 토의

가상현실 재활에서 가상의 손을 함께 보여주어 시각적 피드백을 제공하였을 때 대뇌 운동 피질 활성 및 SSVEP 활성이 증가함을 확인했다. 이는 가상의 손을 포함한 피드백이 운동 영역의 활성화에 효과가 있음을 시사한다. 이러한 결과는 추후 뇌 활성도를 효과적으로 증진시킬 수 있는 가상현실 운동 재활 시스템을 디자인하고 개발하는 데에 있어 중요하게 활용될 수 있을 것이다.

5. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2B5B01001443)

6. 참고 문헌

[1] De Luca R, Russo M, Naro A, Tomasello P, Leonardi S, Santamaria F, et al. Effects of Virtual Reality-Based Training with BTs-Nirvana on Functional Recovery in Stroke Patients: Preliminary Considerations. Int J Neurosci 2017;17.

[2] Konstantina Kilteni, Raphaela Groten, and Mel Slater. 2012a. The sense of embodiment in virtual reality. Presence: Teleoperators and Virtual Environments 21, 4 (2012), 373–387.

P-041

광유전자 기법을 이용한 배뇨근 저활동성 배뇨장애 치료법 개발

김유경[1*], 임봉희[1], 주재순[1], 김태경[1,2], 이규성[3]

삼성서울병원 의공학연구센터[1]

삼성융합의과학원 의료기기산업학과[2]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 비뇨의학과[3]

Development of a treatment for detrusor underactivity using optogenetics.

Yu-Gyeong Kim[1*], Bong Hee Lim[1], Jaesoon Joo[1], Taekyung Kim[1,2], Kyu-Sung Lee[3]

Biomedical Engineering Research Center, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Dept. of Medical Device Management and Research, Samsung Advanced Institute for Health Science & Technology, Seoul, Korea

Dept. of Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

*yugyeong.kim@sbri.co.kr

Abstract

The underactive bladder, which is caused by the underactivity of the detrusor muscle, is a condition in which the bladder cannot be completely emptied, and there is no drug or surgical treatment, so a new treatment method is needed. Optogenetic is to control the function of nerves or muscles with light after transferring the photoreactive ion channel gene to specific cells of nerves or muscles. 30 μl of AAV9-CAG-hChR2(H134R)-EGFP vector was injected to the bladder detrusor muscle of 8-week-old female mice at a dose of $2.4x10^{13}$ gc/ml, and after 6 weeks of transfection, the bladder was treated using an organ bath to contractility and virus expression were quantitatively analyzed. As a result, it showed a level of contractility similar to that of the control group which was treated with 62mM KCl. According to the result, optogenetics could help develop new treatments for intractable bladder disorders.

1. 연구 배경

저활동성 방광 (Underactive bladder)은 배뇨근의 저활동성이 원인으로 방광의 수축력 감소에 의해 방광을 완전히 비워내지 못하는 상태로 정의되며, 자가 배뇨가 어렵고 지속적으로 잔뇨가 남게 되어 추후 신장 기능 악화 및 요로 감염의 가능성이 높아진다고 보고 있다. 65세 이상의 성인 중 13 ~ 40 %가 진단되고 있음에도 불구하고 효과적인 약물과 수술적 치료방법이 없어 도뇨관을 이용한 자가도뇨법이 유일한 치료법으로 사용되고 있으나, 반복적인 도뇨관 삽입에 따른 요로 손상과 요로감염의 위험성이 있으며 그에 따른 다양한 합병증을 초래하고 있다. 따라서 배뇨 장애 환자들은 질환 자체의 난치성과 그에 관련된 합병증으로 인해 상당한 고통을 받고 있으며, 배뇨 장애는 삶의 질을 현저히 저하시키는 사회적 질환으로서 새로운 방법을 이용한 치료적 접근법의 필요성이 강조되고 있다.

광유전자 기술은 광반응성 이온 채널 유전자를 신경 또는 근육의 특정 세포에 전이 후 빛으로 신경이나 근육의 기능을 조절하는 것으로, 기존 광유전자 기법은 형질 변형 방법을 이용한 연구 결과들이 보고되었으나 최근 Adeno associated virus (AAV)를 이용하여 빛에 반응하는 광유전자인 opsin을 원하는 부위에만 선택적으로 발현시킬 수 있는 기술인 non-transgenic approach가 개발되어 기존 연구들의 한계를 뛰어 넘는 결과들이 보고되고 있다. 빛을 이용하여 신경세포의 흥분과 억제를 조절할 수 있는 광유전학적 기법은 방광의 수축과 이완을 광자극에 의해 인위적으로 조절이 가능하기 때문에 배뇨 기능을 제어하는데 적합한 기술로서 현재까지 약물적, 수술적 치료 방법이 없는 난치성 배뇨장애 질환에 새로운 치료방법을 제시할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 배뇨근 저활동성 동물모델 개발 및 전임상 지표 개발, 광유전자 기법을 이용한 배뇨근 저활동성 질환 치료의 안전성 및 유효성 평가를 통해 배뇨근 저활동성 질환을 치료하기 위해 새로운 치료법 개발과 함께 임상적용 가능성 확인을 최종 목표로 하고자 한다.

2. 연구 방법

모든 실험은 8주령의 암컷 mouse (20 ~ 22 g)을 ㈜오리엔트로부터 구입하여 1주간의 동물실의 사육환경에 적응 후 실험에 이용하였다. 배뇨 기능 제어에 특화된 광유전자 선별을 위한 *in vitro* 검증을 위해 AAV 벡터를 이용한 방광 평활근의 transfection 동물을 제작하였다. 30 μl의 AAV9-CAG-hChR2(H134R)-EGFP 벡터를 $2.4x10^{13}$ gc/ml의 용량으로 fast green 1 μl와 잘 섞은 후 실험동물의 복강을 열어 방광을 노출시킨 후, 방광의 외막 (adventitia)과 근육층 (muscle layer) 사이에 5 μl씩 6군데에 투여한 후, 6주 간의 transfection 기간을 가졌다.

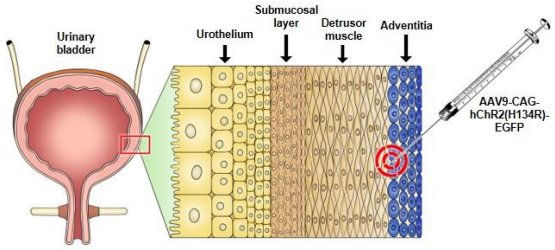


그림 1. 방광 근육에 ChR2 발현을 위한 바이러스 벡터 주입

방광의 수축력을 측정하기 위한 방법으로 AAV9-CAG-hChR2(H134R)-EGFP 벡터가 방광 평활근에 transfection된

동물의 방광을 잘라 erated Krebs solution에 넣고 반으로 절개하여 고정판에 고정한 후, dome과 neck 부위를 자르고, 3 ~ 4개의 동일한 절편(strip)으로 제작하여 tissue clips 으로 고정 후 organ bath의 force transducer 에 걸어준 후 실험 진행하였다.

62mM KCl에 의한 방광 절편의 최대 수축력과 광자극에 의한 수축력을 비교평가하고, 방광 절편의 ChR2-GFP 발현율을 confocal image analysis를 이용해 정량적으로 평가하였다. Disital image를 구성하는 pixels의 값을 이용하여, 전체 조직의 세포의 핵을 염색하는 DAPI (blue light)와 바이러스에 의해 발현된 ChR2-EGFP (green light) detected light의 expression rate를 'green light/blue light X100'로 계산하였다.



그림 2. 방광 절편의 분리 및 organ bath 시스템

3. 연구 결과

본 연구를 통해 배뇨 기능 제어에 특화된 광유전자를 선별하여 추후 연구 적용 가능성을 확인하였다.

20 ~ 22 g 정도의 8주령 암컷 mouse의 방광 평활근에 AAV9-CAG-hChR2(H134R)-EGFP 벡터를 총 30 μl를 5군데에 나눠 투여하였고 6주간의 transfection 기간을 거친 후, 3개의 strip으로 제작하여 organ bath 시스템을 이용하여 빛에 대한 반응성을 비교군인 62mM KCl과 비교하여 수축력을 통해 평가한 결과, strip 1에서 광자극에 의한 방광 수축이 62mM KCl과 비슷한 수준으로 되었으며 strip 2와 strip 3에서는 62mM KCl보다는 수축이 덜 되었지만, 광자극에 의한 수축 반응을 관찰할 수 있었다.

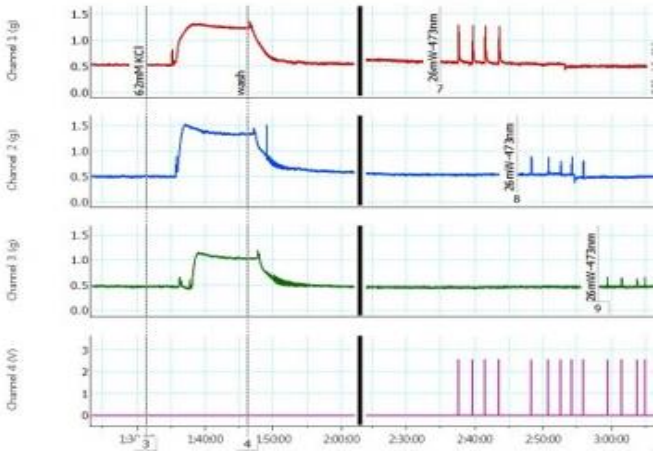


그림 3. Organ bath 시스템을 이용한 빛에 대한 반응성 평가

또한 strip의 수축력과 AAV9-CAG-hChR2(H134R)-EGFP의 발현율을 confocal image analysis을 통해 분석하고 pixels의 값을 이용하여 정량 평가를 했을 때, 발현율이 각각 26.31 %, 23.36 %, 31.21 %로 나타났다. 이를 통하여 특정 부위에 선택적 발현을 위해 사용되는 다양한 바이러스 중 AAV는 신경세포와 같이 분열하지 않는 세포에 들어갈 수 있음을 확인하였고, 이러한 바이러스가 배뇨 기능과 관련된 근육 및 신경에 발현 가능 여부를 조직면역학적 검사를 통해 정량적 분석까지 가능함을 알 수 있었다.

이 결과를 통해 non-transgenic 방법을 이용하여 배뇨근 저활동성으로 인한 저활동성 방광 같은 난치성 배뇨 장애 질환에 새로운 치료법 개발에 도움을 줄 수 있을 것이라 생각한다.

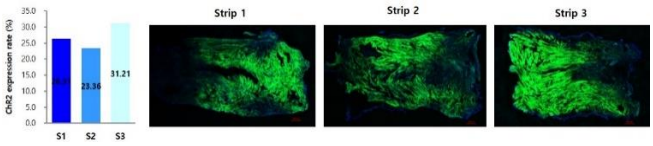


그림 4. 방광 절편의 수축력과 ChR2-GFP 발현의 정량적 분석

4. Acknowledgements

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2020R1F1A1066743).

5. 참고 문헌

[1] Park JH, Hong JK, Jang JY, An J, Lee KS, Kang TM, Shin HJ, Suh JF. "Optogenetic Modulation of Urinary Bladder Contraction for Lower Urinary Tract Dysfunction." *Scientific report*, Vol 7, 2017

[2] Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. "Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity." *Nature neuroscience,* Vol.8, No.9, p.1263-1268, 2005

[3] Kumar V, Chapple CR, Rosario D, Tophill PR, Chess-Williams R. "In vitro release of adenosine triphosphate from the urothelium of human bladders with detrusor overactivity, both neurogenic and idiopathic." *European urology,* Vol. 57, No.6, p.1087-1092, 2010

P-042

Kainic acid(KA)를 이용한 자발적 재발성 발작 모델에서의 뇌심부자극술(Deep Brain stimulation)의 항발작 효과

주재순[1*], 김태우[1], 오창화[1], 홍성준[1], 김태경[1,2], 손영민[1,2,3]

삼성서울병원 의공학연구센터[1]

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과[2]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과[3]

The antiepileptic effect of deep brain stimulation (DBS) in Kainic acid (KA) induced spontaneous recurrent seizure (SRS) model

Jaesoon Joo[1*], Taewoo Kim[1], Changhwoa Oh[1], Sungjun Hong[1], Taekyung Kim[1], Young-Min Shon[1,2,3]

Biomedical Engineering Research Center, Samsung Medical Center, Korea

Department of Medical Device Management and Research, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology, Sungkyunkwan University, Korea

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Korea

*js0819.joo@sbri.co.kr

Abstract

The kainic acid-induced status epilepticus (KASE) rat model is one of several animal models for temporal lobe epilepsy (TLE) in humans. There are various methods for making animal models of TLE and damage-induced epilepsy, but chemical or electrical induction methods are effective approaches to induce status epilepticus (SE). A widely used model production method is a one-time injection of a drug to induce acute epilepsy. However, in the acute model, the seizure hardly recurs after the acute period. Also, the mortality is high in the model. To overcome these limitations, we used a spontaneous recurrent seizure (SRS) rat model to study the efficacy of deep brain stimulation (DBS) as an antiepileptic treatment for epilepsy. The SRS model was induced by repeated administration of kainic acid and the induction was validated by scaling the behavioral pattern. In order to evaluate the effectiveness of the treatment, changes in electroencephalogram (EEG) and behavioral symptom caused by DBS were analyzed.

1. 연구 배경

카이닉산(kainic acid, KA) 투여 쥐는 인간의 측두엽 뇌전증(temporal lobe epilepsy, TLE)에 대한 여러 동물 모델 중 하나이다.[1] TLE는 성인에서 가장 흔한 형태의 국소성 뇌전증이며 종종 약물로 치료할 수 없는 난치성 뇌전증이다.[2] TLE 및 손상성 유발 간질의 동물모델을 제작하기 위한 다양한 방법이 있으나 화학적 또는 전기적 유도방법이 효과적인 경련성 간질 상태(status epilepticus, SE)를 유발하는 접근 방법이 있다. 널리 사용되는 동물모델 제작방법으로 약물을 1회성으로 주입하여 급성 뇌전증을 유발하는 방법이 있으나 일시적인 발작 유발 이후 재발하여 자발적 발작을 하는 경우가 적고, 사망률이 높아 TLE 및 기타 형태의 후천성 뇌전증의 발생 및 발작 메커니즘 연구를 하는데 한계가 있다.[3] 적절한 TLE 동물모델은 1) 측두엽 구조의 초기손상, 2) 손상과 첫 번째 자발성 발작 사이의 잠복기, 3) 자발성 재발 발작의 만성적 발생, 4) 해마 및 인근 뇌영역에서의 적절한 조직병리학적 변화가 있어야 한다. [2, 3] 이러한 조건을 충족하는 SRS 모델은 뇌전증의 발생과 발작 메커니즘 및 약물과 다양한 치료법을 이용한 뇌전증성 발작 억제 메커니즘을 분석하는데 적합하다.

신경 자극은 뇌전증을 포함한 다양한 질병의 증상을 조절할 수 있으며 가역적인 조절을 가능하게 한다. 전방 시상(anterior thalamic) 심부 자극(DBS) 및 발작 병소에서의 신경자극은 뇌 신경 조절 효과에 대한 클래스 1 증거에 의해 뒷받침되며, 뇌의 많은 부위가 발작에 대한 신경자극 요법의 표적이 되었다.[4] 동물 연구는 주로 잠재적 신경자극 부위와 매개변수를 식별하는데 도움이 되었고 최근 임상 시험에 따라[5] 시상전핵의 DBS는 유럽, 캐나다, 및 호주에서 난치성 뇌전증 치료방법으로 승인되었으나 아직까지도 뇌신경자극술이 발작을 감소시키는 메커니즘은 완전히 밝혀지지 않았다.

본 연구에서는 카이닉산을 소량으로 반복 투여하여 자발적으로 발작을 하는 만성 뇌전증 소동물 모델을 제작하고, 수술이 불가능한 뇌전증 환자를 위한 대체 치료법 중 하나인 심부뇌자극술(DBS)를 적용하여 뇌심부 전기자극으로 인한 뇌파의 변화와 뇌전증 증상의 개선에 대한 분석을 진행하였다.

2.연구 방법

6~7주령 수컷 SD rat(180~250g)에 kainic acid 7.5mg/kg를 정량으로 하여 1회 투여 후 3시간동안 발작증상을 관찰하고 이후 1시간 동안 발작증상 등급에 따라 1~1/4로 용량을 조절하며 반복 복강투여 한다.

발작증세는 Racine criteria를 참고로 한다.

-1단계: 응시, 무동작, 수염떨림

-2단계: 턱과 혀의 경련, 고개 끄덕임, 얼굴근육 경련, 몸털기

-3단계: 몸털기, 앞발이나 뒷발의 편측 경련

-4단계: 양측성 앞발 경련 및 일어섬

-5단계: 4단계+일어섬과 넘어짐

-6단계: 5단계+강직간대성 발작(전신경련)

약물투여 후 4~5단계의 증상이 시간당 10회 이상 발현하여 3시간 이상 지속되는 경우 수액을 피하주사 하고 약물투여를 종료한다. 약물을 이용한 모델을 제작한 직후부터 4주간 지속적으로 자발성 발작증상이 나타나는지 확인하기 위하여 각 케이지별로 CCTV 카메라를 설치하여 24시간 영상을 녹화하고 발작 증상과 횟수, 지속 시간 및 간격 등을 분석한다.

4주 후 3~6단계의 발작 증상이 발현되고 있는 개체를 선별하고 DBS를 위한 전극과 EEG 측정을 위한 전극을 두부에 삽입수술을 한다. Rat을 isoflurane 5%로 심마취하여 1~1.5%로 마취를 유지하며 정확한 삽입좌표를 위해 정위프레임에 고정한다. 먼저 EEG측정을 위해 Molex 커넥터에 연결한 5개의 스테인리스 나사전극을 두개골을 뚫어 삽입한다(전두엽 양측, 후두엽 양측, referrence 전극으로써 후두엽 중앙_amda 뒤에 1개). DBS 전극을 오른쪽 ATN(Bregma= -1.4mm, Medial=1.5mm, Dpeth=5.5mm)과, 왼쪽 해마(Bregma= -3.8mm, Medial=3.5mm, Dpeth=3.5mm)에 삽입하고 골시멘트로 고정한다. 1주일의 회복기간을 거친 뒤 EEG 측정과 DBS 실험을 진행한다.



그림 2. EEG와 DBS 전극을 삽입한 모습

3. 연구 결과

SRS 모델 제작하여 4주간 발작증상의 발현을 확인 한 결과 KA투여를 한 이후 1주일 이후부터 1~4등급의 발작 증세가 뚜렷히 관찰되었으며, 4주까지 증상의 강도가 강해져 5~6등급의 증상의 발현 또한 확인할 수 있었다.

모델 제작 4주차에 DBS와 EEG 전극삽입 수술을 진행했으며 1주일의 회복기 후 비마취 상태에서 EEG 측정 및 DBS의 인가를 진행했다.

DBS에 의한 발작성 뇌파의 변화를 분석하기 위해 DBS를 인가하기 전 1시간 동안 비마취 상태의 뇌파를 측정했다. 뇌파를 측정하는 동안 1~2등급의 발작 증상이 지속적으로 관찰되었고 그에 따라 뇌파 또한 spike, polyspike, polyspike-wave의 형태가 지속적으로 확인되었다.

DBS는 100uA를 3분간 10분 간격으로 10회 인가했으며, 1주차 DBS 4회차 자극 때부터 beta~gamma의 고주파대역의 spike가 감소하기 시작했고, 6회차 자극 때부터 발작과 발작 사이의 간격이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 10회의 자극을 모두 인가한 후 약 15분간 spike가 없는 안정기 normal EEG가 나타는 것을 확인할 수 있었으나 자발적으로 발작이 나타나는 SRS 모델이므로 ictal seizure가 다시 발현되었다.

1주일 후 두 번째 DBS인가를 진행했다. 1주차때와 마찬가지로 자극 전 1시간 동안 뇌파를 측정하였으며, 1주차때의 자극 전 뇌파에 비해 2주차 자극 전 뇌파의 spike 빈도와 강도가 모두 감소되어 있는 것을 확인했다. 2주차 DBS를 10회차까지 인가하는 동안 모든 대역에서 spike의 수와 강도가 감소했으며 2주차 DBS 전 뇌파와 DBS인가 10회차 이후의 뇌파를 비교했을 때 모든 대역의 뇌파가 유의미하게 억제된 것을 확인할 수 있었다.

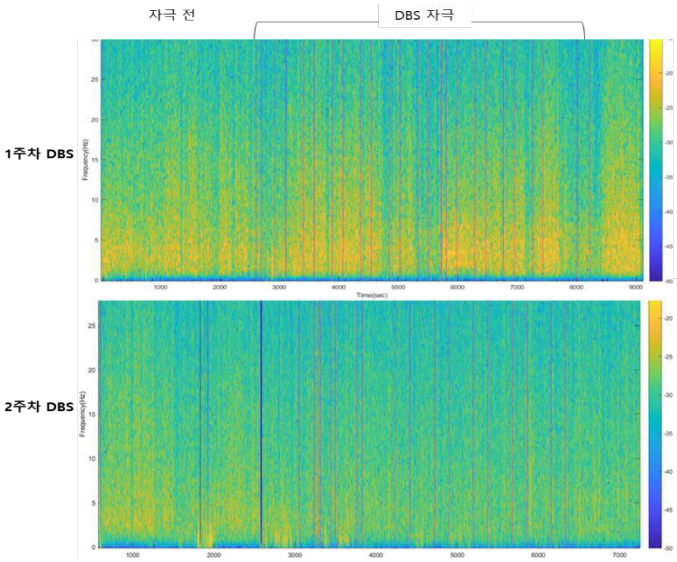


그림 1. 1주차와 2주차 DBS 자극에 의한 뇌파의 변화

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HR21C0885).

5.참고 문헌

[1] Loscher W, Brandt C. High seizure frequency prior to antiepileptic treatment is a predictor of pharmacoresistant epilepsy in a rat model of temporal lobe epilepsy. Epilepsia (2010) 51(1):89–97. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02183.

[2] Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res Treat (2012) 2012:630853. doi:10.1155/2012/630853.

[3] Hellier JL, Dudek FE. chemoconvulsant model of chronic spontaneuous seizures. Curr Protoc Neurosci. 2005 May; Chapter 9:Unit 9.19. doi:10.1002/0471142301.ns0919s31.

[4] Fisher RS, Velasco AL. Electrical brain stimulation for epilepsy. Nat Rev Neurol. 2014;10:261–70.

[5] Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Epilepsia. 2010;51:899–908.

P-043

뇌심부 자극을 이용한 배뇨반사 제어

주찬양[1,2], 예은비[1], 최은미[3], 김수혁[4], 박성민[1], 박은경[4*]
포항공과대학교 IT융합공학과[1]
삼성서울병원 의공학연구소[2]
순천향대학교 바이오메디컬공학과[3]
순천향대학교 의용메카트로닉스공학과[4]

Micturition reflex control using deep brain stimulation

Chanyang Ju[1,2], Eunbi Ye[1], Eunmi Choi[3], Suhyeok Kim[4], SungMin Park[1,5,6], Eunkyoung Park[4*]
Department of Convergence IT Engineering, Pohang University of Science and Technology[1]
Biomedical Engineering Research Center, Samsung Medical Center[2]
Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University[3]
Department of Medical and mechatronics Engineering, Soonchunhyang University[4]
*ek.park@sch.ac.kr

Abstract

Urination is an important physiological process that excretes waste products present in the body, and bladder dysfunction is caused by functional and anatomical abnormalities, and includes overactive bladder (OAB) and underactive bladder (UAB). Deep brain stimulation (DBS) is known to provide good results in the treatment of various brain diseases. Subthalamic nucleus (STN) was important therapeutic target regions for patients with Parkinson's disease with bladder dysfunction and has an effect of increasing the urinary activity and reducing excessive urination activity. We implanted electrodes in STN using female rats, and stimulated them with 100 Hz, 1 mA, 100 us for 30 minutes and observed urination activity through cystometry. As a result, DBS in the STN regions changed the urination pattern

1. 연구 배경

Deep brain stimulation(DBS)은 뇌 조직에 전기 에너지를 전달하는 신경조절 기술 중 하나이다. DBS는 파킨슨병(PD), essential tremor,, 근긴장 이상을 보이는 중증 환자의 운동 기능을 회복시키는 효과를 가진다. 대부분의 PD연구는 시상하핵(STN)을 주로 자극하며, DBS치료 이후에 운동성 증상에 개선효과가 입증되었다[1][2].

하지만 PD환자의 비운동성 증상은 운동성 증상보다 삶의 질에 영향을 많이 끼친다. 비운동성 증상 중 하부요로 증상 (lower urinary tract symptoms, LUTS)과 배뇨 기능 장애는 임상 및 전임상 연구에서 DBS에 의해 개선되는 것으로 보고되어지고 있지만, DBS효과에 대한 체계적인 연구는 충분치 않다[3][4]. 이는 기존 연구에서 사용된 전극이 확산 전기장(E-field)을 통해 원하지 않는 영역을 자극시키기 때문이며, 결과적으로 자극 후 전반적인 효과를 예측하기 어렵고 부작용의 위험이 크다.

지난 연구에서 작고 특정 부피의 조직을 대상을 자극하는 정밀 자극방식인 directional field steering이 제안되었다. 임상적인 목표로서는 자극 관련 부작용을 줄이는 동시에 치료 범위를 늘리는 것이다. Directional lead의 다양한 디자인이 제안되었지만, 전통적인 설계 기술로 제작된 리드는 패턴 복잡성이 제한적이며 전극 어레이를 소형화 하기 어렵다[5]. 또한 작은 동물 실험에서 테스트하기 어렵기 때문에 E-field 최적화 및 생리학적 메커니즘에 대한 이해가 어려운 실정이다. 따라서 패턴 복잡성이 높고 크기가 작은 directional lead를 쉽게 제작하는 것은 뇌 자극 기술을 발전시키는데에 필수적이다.

본 연구에서는 MEMS 기술을 사용하여 유연한 박막 전극(hybrid directional lead)을 제작하고, 이를 코어에 감싸 DBS용 3D원통형 어레이를 형성한다. MEMS기술을 통해 제작한 복잡한 패턴의 전극을 원통형 윤곽에 배치하여 복잡한 설정 없이 3D구조를 생성할 수 있다. 설계된 복잡한 패턴은 뇌 조직에서 E-field의 조절이

보다 용이할 수 있다. 또한 MEMS기술은 리드의 추가 소형화를 가능하게 하여 작은 동물 실험에서 심층 뇌 기능 변화와 생리학적 메커니즘에 대한 조사를 가능하게 한다. 본 논문에서는 개념 증명 실험으로 STN을 자극하고 쥐의 방광 기능을 관찰하여 stainless steel wire electrode(concentric lead)와 hybrid directional lead의 효과를 비교하였다.

2. 연구 방법

1. 시뮬레이션

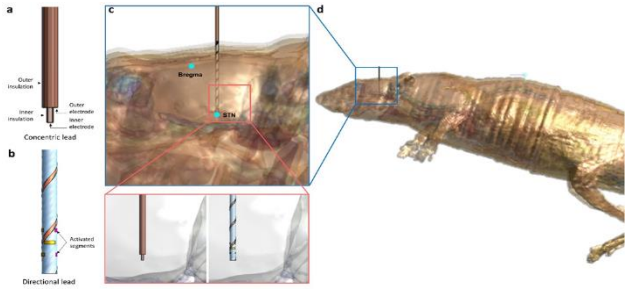


그림 1. 3D 쥐 모델의 시뮬레이션 설정
(a)conventional electrode (b)directional electrode

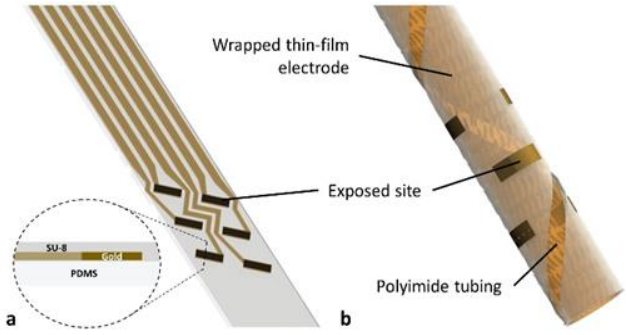


그림 2. Hybrid directional lead의 개략도: (a) Flexible thin-film electrode with a patterned gold layer insulated with SU-8 2002 on top of the PDMS substrate, and an enlarged cross-sectional view of the exposed site and insulated line; (b) hybrid directional electrode assembled by wrapping the flexible thin-film electrode in (a) around the polyimide tubing.

본 연구에서 제안된 방향성 리드의 유도 E-field 분포를 시뮬레이션 하기 위해 SD쥐(567g)의 3D해부학적 모델이 사용되었고, 가상 시뮬레이션 도구인 생체의학 전자기 시뮬레이터(Sim4Life, Zürich MedTech AG, Switzerland)를 통해 수치화 하였으며 STN자극 주파수를 100Hz로 설정했다. 시뮬레이션은 Electro-quasi-static 가정 하에 수행되었으며 계산식은 다음과 같다.

$$E=-\nabla\phi \qquad (1)$$

여기서 라플라스 방정식은 소스 전류가 없는 디리클레 정전압 경계조건을 사용하였다

$$\nabla\cdot[(\sigma+j\omega\varepsilon)\nabla\phi]=0,(\because J_source=0) \qquad (2)$$

그림 1. 은 STN을 자극하기 위한 두가지의 전극 시뮬레이션 설정을 보여준다.

2. 하이브리드 방향성 리드 제작

3D원통형 DBS lead는 MEMS를 사용하여 간단하고 재현성이 높도록 제작되었다. Lead는 먼저 유연한 박막을 제작한 후 코어 주위를 감싸서 3D모양을 형성하도록 하였다. (그림 2)

3. 실험 세팅

SD쥐 (260-280g)을 concentric lead 자극 그룹(con-stim) (n=7)과 directional lead 자극 그룹 (dir-stim) (n=11)으로 무작위로 나누었다. 실험 동물은 isoflurane으로 마취되었고 Cystometrogram(CMG)를 수행하기 위하여 방광 카테터 삽입하였다. 4일 후, 우레탄(1.2g/kg, IP) 마취 후 DBS 전극을 삽입하였다.

자극 매개변수는 실제 임상실험에 사용된 것과 유사하도록 하였다. (주파수: 100Hz, 펄스폭 : 60us,. 진폭: 150~500uA, 2상 펄스) DBS가 배뇨 기능에 영향을 미

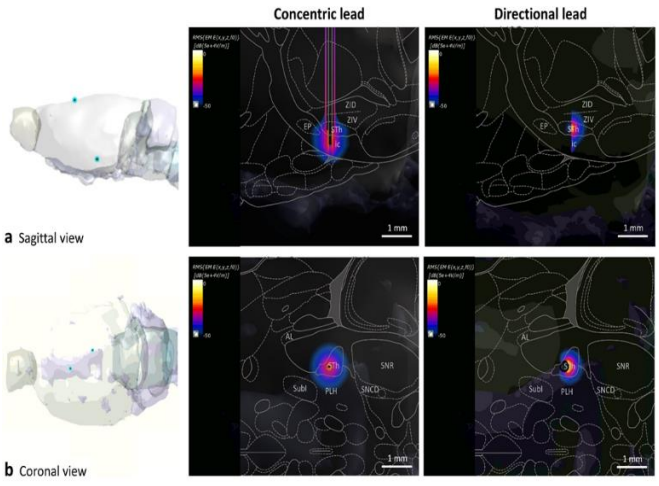


그림 3. 시뮬레이션 된 E-field distribution; (a) Sagittal view and (b) coronal view of each simulation

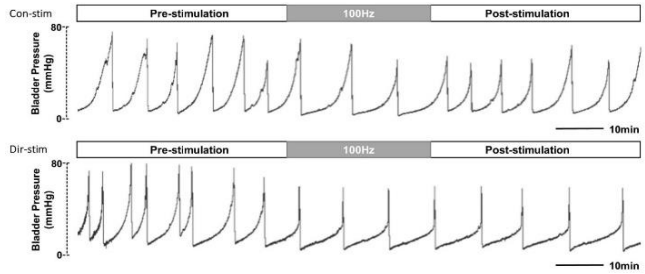


그림 4. 자극 중 Con-stim과 Dir-stim의 방광 내 압력

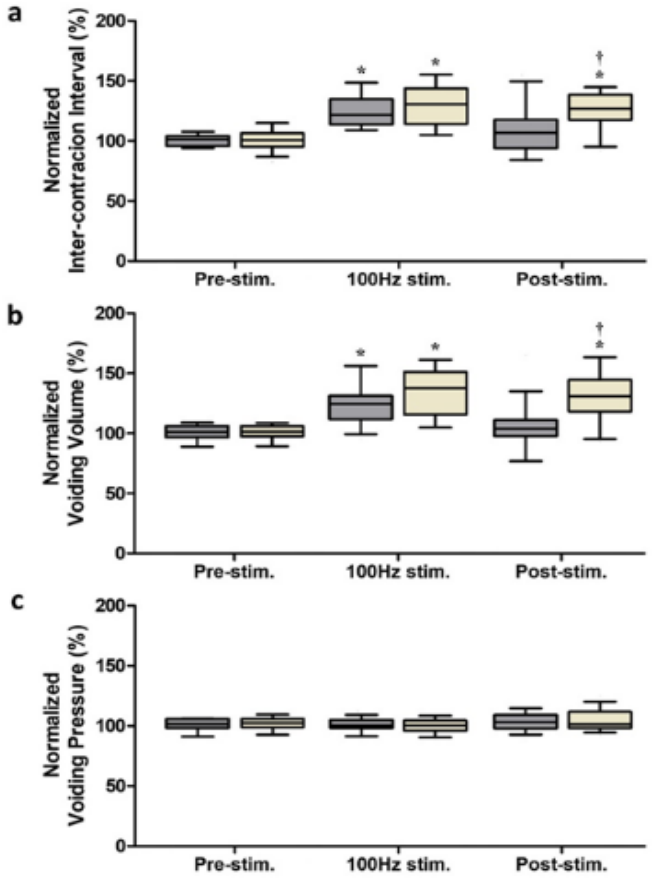


그림 5. Con-stim(Black) 및 Dir-Stim(Yellow) 그룹의 수축간격, 배뇨량 및 배뇨 압력

치는지 여부를 결정하기 위해 본 연구에서는 자극 전, 자극 중 및 자극 후 매개변수를 측정하였다. (수축간격(ICI), 배뇨량(VV), 배뇨압력(VP)) 모든 실험 절차 동안 CMG는 Labchart와 PowerLab(AD Instruments, Colorado Springs, CO, USA)을 사용하여 연속적으로 기록되었다.

3. 연구 결과

1. 시뮬레이션

제안된 설계를 검증하기 위해 sim4life를 사용하여 STN 위치의 concentric lead 및 directional lead의 E-field를 시뮬레이션 했다. concentric에서 E-field는 인접한 뉴런을 동등하게 자극하고 전 방향으로 전파하여 부작용의 위험을 증가시키는 반면, directional lead에 의해 유도된 E-field는 적절한 segment를 선정하여 E-field를 성공적으로 제어하고 특정 영역 내부의 전류를 제한한다. (그림 3.) 이러한 결과는 두개의 다른 lead에 의해 유도된 E-field 차이가 변조 효과에 영향을 미칠 수 있음을 의미하며, 결과적으로 시뮬레이션을 통해 예상 E-field를 확인하고 전극을 설계하게 되면, 보다 정교하고 복잡한 패턴을 사용하는 타켓별 lead를 제작할 수 있다.

2. 배뇨제어 기능에 대한 효과 비교

제작된 Hybrid directional lead와 concentric lead는 배뇨 조절을 위해 STN에 적용되었다. 자극 동안 ICI와 VV는 Con-stim및 Dir-stim 그룹 모두에서 자극 전 보다 유의하기 높았다($P<0.05$) (그림 4). 이 결과는 STN 부위의 DBS가 배뇨 반사를 억제했음을 나타낸다. 특히, Dir-stim그룹에서 자극이 종료된 후에도 변화된 ICI 및 VV값은 지속적으로 유지되었다($P<0.05$). (그림 5.)

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처 전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: RS-2020-KD000138).

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2022R1A2C2092821).

5.참고 문헌

[1] C. J. Hartmann et al., “An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson’s disease,” Ther. Adv. Neurol. Disord.., vol. 12, pp. 1-20, Feb. 2019, doi:10.1002/mds.10146

[2] J. Y. Fang and C. Tolleson, “The role of deep brain stimulation in Parkinson’s diseasd: an overview and update on new developments,” Neuropsychiatr. Dis. Treat, vol. 13, pp. 723-732, Mar 2017, doi:10.2147/NDT.S113998

[3] C. Seif et al., “Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder,” Ann. Neurol., vol. 55, no. 1, pp. 118-120, Jan. 2004,

doi:10.1002/ana.10806.
[4] S. Chen, “Feasibility of deep brain stimulation for controlling the lower urinary tract functions: An animal study,” Clin. Neurophysiol., vol. 128, pp. 2438-2449, Sept. 2017, doi:10.1016/j.clinph.2017.09.102
[5] A. Gunduz et al., “Reengineering deep brain stimulation for movement disorders: Emerging technologies,” Curr. Opin. Biomed Eng., vol. 4, pp. 97-105, Dec. 2017, doi:10.1016/j.cobme.2017.09.001
[6] JU, Chanyang, et al. Fabrication of a Flexible Three-Dimensional Hybrid Directional Lead for Deep Brain Stimulation and Control of Micturition Reflex in Rats. IEEE Access, 2022, 10: 86833-86843.

P-044

전자현미경 기반 커넥톰을 통한 초파리 시각특성정보의 운동공간 맵핑 연구

김성용 [1], 김안모 [1*]
한양대학교 융합전자공학과 [1]

EM-based connectome of a fruit fly reveals the mechanism of visual feature mapping onto an action space

Sung Yong Kim[1], Anmo J. Kim[1*]
Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Seoul, South Korea
*anmokim@hanyang.ac.kr

Abstract

The EM-based, hemibrain connectome of *Drosophila melanogaster* contains 25,000 neurons and around 20 million chemical synapses, including neurons involved in the mapping of visual features onto an action space. We analyzed the hemibrain connectome around the optic glomeruli (OG) to understand how the visual features are processed and integrated by lateral and recursive connections in the visual projection neurons (VPNs), and how such visual representations are mapped to motor commands in descending neurons (DNs) to control locomotion. We found numerous VPN types are laterally connected via local interneurons such as PVLP and AVLP neurons. The number of such local interneurons amounts to ~950, and the average number of VPN types that are connected by each interneuron is ~6. The recursive connections in VPNs were also observed for many VPN types, and they may contribute to enhancing an important feature while suppressing less important ones. Finally, we found the VPN-to-DN mapping is sparse and limited to a small subset of VPN types, highlighting the role of VPNs for reflexive actions. Other VPNs provide their outputs to central brain structures, for more complex visually guided behaviors. These findings permit an understanding of the structural bases of visuomotor processing in *Drosophila*.

1. Backgrounds

Several EM-based connectomes of the *Drosophila* nervous system have been constructed in the last decade and now became an essential resource for studying neural circuits in *Drosophila*. Starting with transmission EM for the medulla in the visual lobe, the hemibrain brain connectome with scanning EM for the central brain neurons of ~25,000 neurons became publicly available. Multiple research groups have obtained such EM data, and efforts are underway to trace these data sets. Using these connectome resources, we extracted the connectivity matrices for the following neural connections: VPN (Visual projection neurons) -to-DN (Descending neurons), VPN-to-interneurons, and DN-to-interneurons.

Most VPNs have large dendritic arborizations, and some even have multiple compartments (i.e., LPLC neurons with dendritic compartments in the lobula and the lobula plate). VPNs integrate visual features within the lobula and the lobula plate selectively with their dendrites and convey the integrated visual feature to the central brain areas. Some VPNs receive inputs exclusively from the lobula, whereas others receive inputs from both the lobula and the lobular plate. Of particular interest is how VPNs acquire their visual selectivity for a specific shape and motion. What is completely unknown is the computation of motion responses in many LC cells, which is typically direction insensitive. Also, many DNs exhibit multiple dendritic compartments. One example is the DNp01 neuron, which integrates inputs from multiple types of VPNs as well as from auditory centers. Another example is DNp06 and DNp04 neurons that receive inputs not only from PVLP but also from the subesophageal zone with their collateral dendrites. A detailed connectome analysis provided insights as to how a single neuron integrates various input signals for the visuomotor transformation

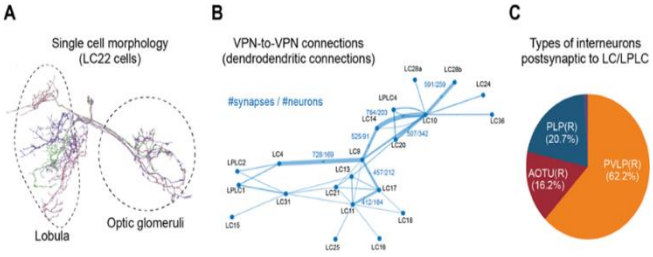


Figure 1. (A) Extracting 3D morphology of single VPNs (LC22). (B) Lateral connections between different types of VPNs at their dendrites. (C) Proportion of interneurons postsynaptic to LC/LPLC neurons.

2. Methods

PVLP neurons whose ramifications are mainly observed

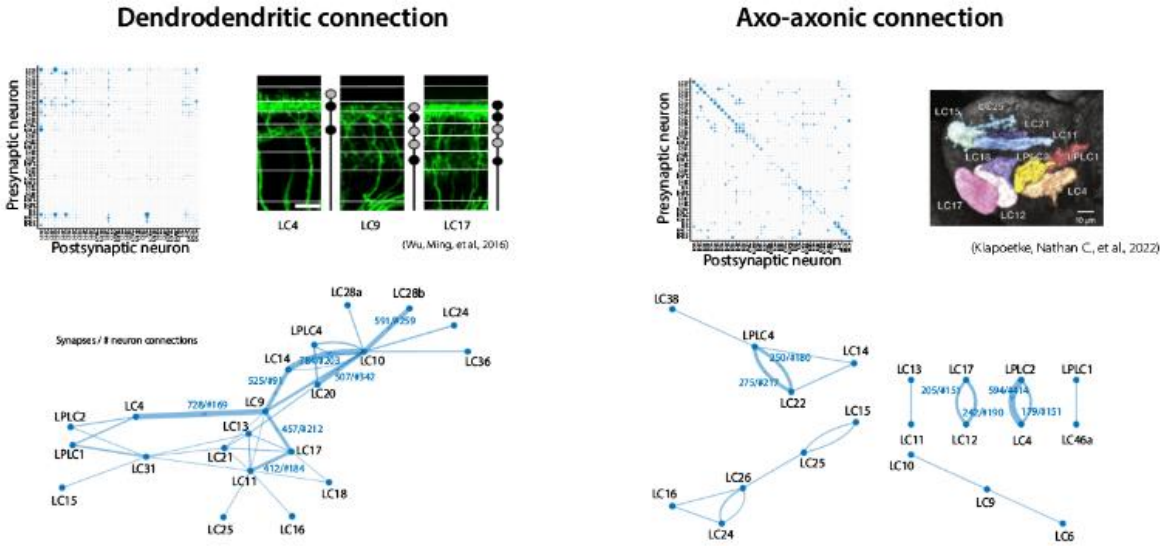


Figure2. (Left) Dendrodendritic connections between VPNs (Right) and Axo-axonic connections between VPNs

We analyzed the hemibrain connectome (Scheffer et al. 2020;) around the OG to understand how the visual features are processed and integrated by lateral and recursive connections in the VPNs, and how such visual representations are mapped to motor commands in descending neurons (DNs) to control locomotion. All the data were obtained using neuPrint (Clements, Jody, et al. 2020) and then processed using MATLAB (The MathWorks Inc, Natick, MA). The number of synapses between two neurons were considered as proportional to the strength of the synaptic connection between them.

3. Results

Our analysis revealed strong lateral connections between different types of VPNs. In particular, dendrodendritic and axoaxonic connections were observed between many different types of VPNs, and they may contribute to mutual excitation or inhibition of visual information between these feature detecting neurons.

Furthermore, we found that many interneurons provide indicrect connections between different VPN classes. The example of such interneurons include AVLP and in the axon region of VPNs. The disynaptic connections mediated by these neurons are predicted to give insight into the nature of VPNs that have not been fully explained so far.

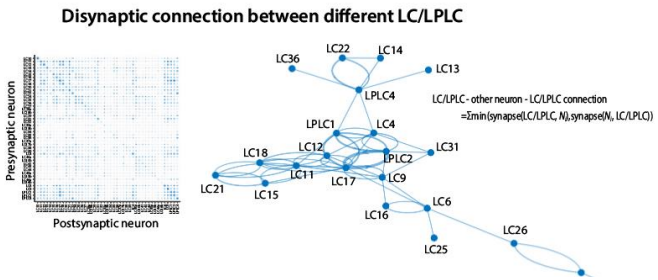


Figure3. Disynaptic Connection between VPNs

4.References

[1] Scheffer, Louis K., et al. "A connectome and analysis of the adult Drosophila central brain." *Elife* 9 (2020).

[2] Clements, Jody, et al. "neuPrint: analysis tools for EM connectomics." *BioRxiv* (2020).

[3] Klapoetke, Nathan C., et al. "A functionally ordered visual feature map in the Drosophila brain." *Neuron* 110.10 (2022): 1700-1711.

[4] Wu, Ming, et al. "Visual projection neurons in the Drosophila lobula link feature detection to distinct behavioral programs." *Elife* 5 (2016): e21022.

P-045

장기흡연자의 Resting-state EEG 바이오마커 분석 및 기계학습 예측모델 연구

전윤지[1], 이혜지[2], 정재익[1], 유철인[3], 선희영[2], 박지원[2], 황민호[2], 백광열[1*], 정동일[2*]

부산대학교 정보융합공학과[1], 울산과학기술원 바이오메디컬공학과[2], 울산대학교병원 직업환경의학과[3]

Resting-state EEG biomarkers of chronic smokers and machine learning prediction models

Yoonji Jeon[1], Hyeji Lee[2], Jake Jeong[1], Cheolin Yoo[3], HeeYoung Seon[2], Jiwon Park[2], Minho Hwang[2], Kwangyeol Baek[1*], Dongil Chung[2*]

[1] Department of Information Convergence Engineering, Pusan National University, Korea

[2] Department of Biomedical Engineering, Ulsan National Institute of Science and Technology, Ulsan, South Korea

[3] Department of Occupational and Environmental Medicine, Ulsan University Hospital, Ulsan, South Korea

*kbaek@pusan.ac.kr, dchung@unist.ac.kr

Abstract

Smoking is a severely chronic addiction. There have been several studies with smokers seeking for the EEG biomarkers, but it is not fully understood how the long-term use of cigarettes alters the resting state EEG and whether such changes can be restored after quitting. In this study, the resting state EEG was examined from 20 chronic heavy smokers (20 pack-years), 28 ex-smokers with a long abstinence period (20 years or more), and 33 nonsmokers. The relative band power, EEG reactivity (relative change of band power from the eyes-closed to the eyes-open conditions) and coherence were compared. Smokers showed altered resting state EEG band power at the eye-closed condition; theta power was lower and alpha power was higher compared to the non-smokers. In addition, we developed machine learning models predicting the smoking status with EEG biomarkers. The classification accuracy was 74.3% in the models with original data set, but it was improved to 95.7% when using statistical oversampling methods. It suggests that imbalance in data set should be carefully handled in medical application.

1. 연구 배경

흡연은 중독성 높은 질환으로, 흡연을 하는 사람도 높은 중독성을 보인다. 그래서 금연을 시도하였던 흡연자가 다시 흡연을 시도할 가능성이 상당히 높은데, 이러한 중독행동은 뇌의 신경생물학적 변화로 인하여 유발될 수 있다[1].

이러한 흡연으로 인한 뇌의 활동을 뇌파로 측정할 수 있으며, 이전 연구들을 통하여 resting-state EEG로 측정한 뇌파가 흡연자와 비흡연자를 구분하고 금연에 대한 욕구와 갈망의 심각성을 확인하는 데 유용하다는 것이 보고되었다. 흡연과 금연의 장기적인 영향을 연구하기 위해 뇌파의 coherence를 활용할 수 있는데, 기존의 연구에서는 중독성향이 있는 사람의 뇌파 coherence가 변화될 수 있다고 보고되었다[2]. 이외에도 최근 연구에서는 뇌파의 alpha 주파수와의 관련성을 지속적으로 연구되고 있다.

하지만, 현재까지의 연구는 대부분 급성 흡연이나 단기간의 니코틴 결핍에서 나타나는 영향에 초점을 맞추고 있다. 이에 반하여, 장기 흡연이 지속적으로 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 아직 밝혀지지 않았으며, 장기 흡연 뒤 오랜 기간 금연을 하는 사람들의 뇌에 장기 흡연의 영향이 지속되고 있는지, 흡연의 영향을 되돌릴 수 있는지에 대한 여부는 알려지지 않았다. 이러한 장기 흡연 및 장기 금연의 영향을 알기 위해서는 흡연 이력이 다른 사람을 대상으로 흡연 습관과 뇌 신경망에 대한 연구가 이루어져야 한다.

본 연구에서는 장기흡연자, 장기금연자, 비흡연자를 대상으로 장기 흡연에 따른 resting-state EEG 바이오마커를 찾고자 하였다. 또한 뇌파 바이오마커를 이용해 기계학습 기반의 흡연자 예측 모델을 만들고 그 성능을 평가하였다.

2.연구 방법

뇌파분석

본 연구에서는 장기 흡연의 영향을 알기 위해 장기흡연자 22명, 장기금연자 28명, 비흡연자 33명을 대상으로 실험을 진행하였다. 장기 흡연자는 20년 동안 하루에 1갑 이상 흡연하는 것을 기준으로 모집하였다. 이들은 EEG 측정 시 24-48시간 동안 금연하였으며, 호기 중 일산화탄소 농도는 3 ppm 이하로 관찰되었다. 장기 금연자는 하루에 10개비 이상을 최소 6개월 동안 흡연하였고, 이후 20년 이상의 금연기간을 가진 자를 기준으로 모집하였다. 비흡연자는 흡연 경험이 5개비 이하이며 최근 1달 이내에 흡연 경험이 없는 사람으로 모집되었다. 신경/정신 질환이 있거나 두뇌 손상이 있는 자, 항정신성 약물 사용자는 참가자에서 제외하였다.

참가자들은 다음의 임상설문검사를 수행하였다: 니코틴 의존도 설문도구 (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTND), 단축형 흡연 갈망 설문지 (Brief Questionnaire on Smoking Urges), 벡 우울척도 2판 (Beck Depression Inventory-2), 알코올 사용장애 진단 검사 (Alcohol User Disorders Identification Test). 추가로 참가자의 흡연 성향을 파악하기 위하여 흡연 관련 정보를 수집하였다.

EEG는 resting-state에서 눈을 뜨고 있는 상태(Eye-Open, EO)와 눈을 감고 있는 상태(Eye-Close, EC) 각각의 조건으로 3분간 측정하였으며, 31개의 채널에서 측정되었다. EEG sampling rate는 500Hz이며, 모든 전극의 임피던스는 5kΩ 이하로 측정되었다.

EEG 전처리 과정으로 (1) bandpass filter를 사용하여 0.5-50Hz 이외의 뇌파 신호를 제거, (2) Independent Component Analysis를 사용해 눈 깜빡임 등의 artifacts를 제거, (3) Common Average Reference(CAR)를 이용하여 전체 전극의 평균값을 Reference로 적용을 진행하였다. 기록된 뇌파는 2초 길이의 epoch로 나누고, Fast Fourier Transform(FFT)를 사용하여 스펙트럼 분석을 진행하였다. 그 후, EEG 분석에는 전체 채널에 대하여 계산된 absolute power, relative power, reactivity, coherence를 사용하였다. 각 주파수 밴드의 reactivity는 [3]의 수식에 따라 계산되었다.

세 집단의 인구통계학적 특성, 설문검사 점수에서 차이가 있는지 확인하기 위하여 일원 분산분석 (One-way ANOVA) 및 카이 제곱 검정을 사용하였다. 그 외의 흡연기간, 금연시도 횟수, FTND, QSU-Brief와 같은 흡연 관련 설문결과는 장기흡연자, 장기금연자 집단에서 측정하였으며, Mann-Whitney U test와 independent t-test를 사용하여 분석하였다.

EEG 분석의 경우, 눈을 뜨고 있는 상태(EO)와 눈을 감고

있는 상태(EC)의 뇌파를 독립적으로 분석하였다. absolute power, relative power, coherence, reactivity는 Kruskal-Wallis test를 사용하여 분석하였으며, 유의한 결과(pFDR < 0.05)에 대하여 Tukey's test로 사후검정을 시행하였다. 또한, 뇌파 특성과 설문결과 사이의 상관관계를 Spearman 상관 계수로 분석하였다 (Bootstrap을 사용한 신뢰 구간 기반).

기계학습 예측 모델

장기흡연자를 예측하기 위하여 3개의 참가자 집단을 장기흡연자, 장기금연자 및 비흡연자 집단으로 재구성하였다.

모델 학습에는 뇌파분석에서 집단 간 유의미한 차이를 보인 5개 주파수 영역의 채널 데이터를 사용했다 (총 61개 변수). 데이터 중 결측값이 전체 특성의 절반을 넘은 경우는 제외하였으며, 결측값이 적은 경우 평균값으로 대체하였다. 전체 데이터는 장기 흡연자 17개, 장기금연자 및 비흡연자 57개로 구성되었다.

데이터 수가 적고 불균형한 것을 고려하여, 전체 데이터를 10%씩 나누어 분할된 데이터를 한 번의 훈련 및 평가에 사용하였다. 각 분할에서 전체 데이터의 90%에 해당하는 67개 데이터를 학습에 사용하였으며, 7개를 평가용 데이터로 사용하였다.

모델 학습에 앞서 Min-Max Normalization을 적용하고, 데이터 불균형을 고려하여 Stratified K-Fold Cross-Validation을 적용하였다. 학습에는 Catboost, Gradient Boosting(GBC), Random Forest(RF) 세 모델을 사용하여 학습 후 성능을 평가하였다.

추가적으로 데이터 학습 과정에서 장기 흡연자의 비율이 전체 데이터의 약 23%인 것을 고려하여, 클래스 불균형을 해소하기 위해 몇 가지 over-sampling 기법을 사용하고 각 방법이 모델의 성능에 미치는 효과를 비교하였다. Over-sampling 기법으로는 Random over-sampling, Synthetic Minority Over-sampling Technique(SMOTE), ADASYN을 사용하였다.

3. 연구 결과

뇌파분석

연구 결과, relative band power 분석에서는 장기흡연자와 비흡연자 사이에서 눈을 감은(EC) 상태의 alpha 주파수 및 theta 주파수 영역에서 유의한 차이가 나타났다. 이와 관련하여 장기흡연자는 비흡연자와 비교하여 11개 채널에서 상대적으로 높은 alpha 주파수 값을 가지는 것으로 나타났고, 22개의 채널에서는 theta 주파수가 감소되어 있는 것으로 나타났다. reactivity에서는, 다수의 채널에서 장기흡연자가 비흡연자에 비해 alpha 주파수 영역 값이 유의하게 높게 나타났다.

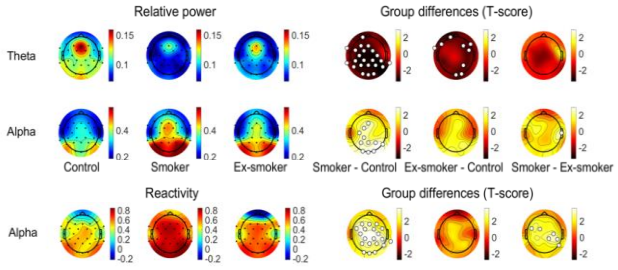


그림 1. EC 조건에서의 relative power, reactivity (좌 - 각 집단 측정치, 우 - 집단간 차이)

coherence의 경우 31개의 채널에 대해 개별적으로 분석되었으며, 뇌의 영역 간 분포를 확인하기 위해 채널을 영역의 위치에 따라 분류하였다[그림1]. EC 상태에서 alpha 주파수 영역이 모든 집단 사이에서 유의한 차이를 보였는데, 장기흡연자와 비흡연자가 후두엽 주변을 제외한 대부분의 영역에서 유의한 차이를 보였다.

상관분석에서는 theta power 및 alpha coherence가 흡연 행동 설문 결과와 유의한 상관을 보였다.

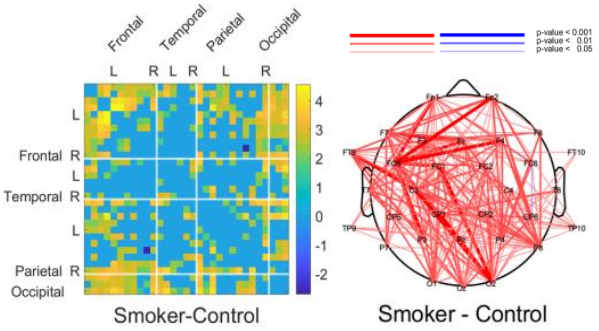


그림 2. EC 조건에서의 alpha 주파수 영역 coherence (Smoker: 장기흡연자, Control: 비흡연자)

기계학습 예측모델

각 모델에 over-sampling 기법을 적용한 결과를 비교하였을 때, 원본데이터에서는 Gradient Boosting 모델이 0.743으로 가장 높은 정확도를 보였으며, over-sampling 기법 중에서는 Random over-sampling 방법 및 SMOTE가 원본 대비 20% 이상의 정확도 향상을 보였고, ADASYN는 거의 차이가 없는 것으로 나타났다.

또한, 평균 정확도가 가장 높은 Model들의 Feature importance를 계산한 결과, 모든 모델에서 P4영역의 absolute delta 주파수가 가장 중요한 변수로 나타났다. 그 외에도 상위 10개의 feature중 두정엽 채널들(P4, Pz, P3, P8)이 높은 중요도를 가지는 경향을 보였다.

표 1. 오버샘플링 기법에 따른 모델 별 분류 정확도

	Accuracy	Sensitivity	Specificity
원본데이터	0.74	0.25	0.94
랜덤오버샘플링	0.96	0.90	0.98
SMOTE	0.94	0.90	0.96
ADASYN	0.74	0.45	0.86

4. Acknowledgements

이 논문은 교육부 4단계 BK21 사업(부산대학교 동남권 4차 산업혁명 인재양성 사업단), 정보통신기획평가원(No. 2020-0-01450, 인공지능융합연구센터지원(부산대학교)) 및 한국연구재단 기초연구사업 (NRF-2018R1D1A1B07043582)의 지원을 받아 수행된 연구임.

5.참고 문헌

[1] Leshner, A. I. (1997). "Addiction is a brain disease, and it matters." Science 278(5335):45-47.

[2] Li, X., R. Ma, L. Pang, W. Lv, Y. Xie, Y. Chen, P. Zhang, J. Chen, Q. Wu and G. Cui (2017). "Delta coherence in resting-state EEG predicts the reduction in cigarette craving after hypnotic aversion suggestions." Scientific reports 7(1): 1-8.

[3] Wan, L., H. Huang, N. Schwab, J. Tanner, A. Rajan, N. B. Lam, L. Zaborszky, C. R. Li, C. C. Price and M. Ding (2019). "From eyes-closed to eyes-open: Role of cholinergic projections in EC-to-EO alpha reactivity revealed by combining EEG and MRI." Hum Brain Mapp 40(2):566-577.

P-046

대동물 기반 뇌전증 동물모델 제작과 뇌파 측정 시스템 구축

김태우[1*], 주재순[1], 류익현[1], 홍성준[1], 김태경[1,2], 손영민[1,2,3]

삼성서울병원 의공학연구센터[1]

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과[2]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과[3]

Development of large animal-based epilepsy animal model and electroencephalogram measurement system

Taewoo Kim[1*], Jaesoon Joo[1], Ikhyun Ryu[1], Sungjun Hong[1*], Taekyung Kim[1*], Young-Min Shon[1,2,3]

Biomedical Engineering Research Center, Samsung Medical Center, Korea

Department of Medical Device Management and Research, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology, Sungkyunkwan University, Korea

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Korea

*tw30.kim@sbri.co.kr

Abstract

Epilepsy is a disorder of the cranial nerve system characterized by recurrent seizure. The prevalence of epilepsy is about 0.5 to 1%, and about 30% of them are drug-refractory epilepsy patients requiring a surgical approach to remove the seizure-inducing part of the brain to relieve symptoms. When using a surgical method as a treatment for epilepsy, the preoperative examination method is very important. However, there is a limit to effectively implanting and positioning the electrode at the precise seizure-inducing site. In the case of animal experiments, accurate EEG pattern detection can be performed based on the time and location of seizures determined by the researcher, but most of these studies were conducted in rodents, so it was difficult to reflect the pathophysiology of primates or humans. In this study, we developed a system that can simultaneously measure three-dimensional EEG (SEEG) electrodes and cortical EEG electrodes, and constructed a large animal model of drug-induced epilepsy using a beagle that is very similar to humans.

1. 연구 배경

뇌전증은 재발성 발작을 특징으로 하는 뇌신경계 질환으로, 뇌손상이나 유전적 요인, 비정상적 신경활동에 의해 발생된다. 뇌전증의 유병률은 약 0.5~1%으로 이들 중 약 30%는 약물 난치성 뇌전증 환자로 증상 완화를 위해 뇌의 발작 유발부위를 제거하는 수술적 접근이 요구된다.

수술적 접근의 경우 수술 전 뇌영상 검사, 비디오-뇌파 검사, 신경인지기능검사 등을 통해 뇌전증 수술 시 예상되는 수술 결과와 수술로 인한 부작용이나 합병증에 대한 면밀한 검토 후 수술 가능 여부 및 수술 방법을 결정한다. 수술 전 검사에서 발작 시작병소가 다발성이거나 수술 후 심각한 뇌기능의 손상이 예상되는 경우 뇌심부자극술(Deep Brain Stimulation, DBS)이나 미주신경자극술(Vagus Nerve Stimulation, VNS)과 같은 신경자극술이 효과적인 대안으로 자리잡고 있다.

이처럼 뇌전증 치료방법으로 수술적 방법을 사용할 경우 수술 전 검사방법이 매우 중요하다. 하지만 환자를 대상으로 심부뇌파(intracranial EEG)를 측정하는 경우 비디오-뇌파 검사 및 영상검사 등을 통해 발작 시작이 예측된 뇌 부위에만 선택적으로 전극을 삽입하므로, 정확한 발작 유발 부위에 효과적으로 전극을 삽입, 위치시키는데 한계가 있다. 반면에 동물모델의 경우 연구자가 결정한 발작 유발 시점 및 위치를 토대로, 정확한 발작시작 뇌파 패턴 검출은 물론 발작뇌파의 시공간적인 전파 및 변화 양상을 체계적으로 파악할 수 있는 장점이 있다[1-3]. 이러한 연구들의 경우 거의 모두 설치류에서 진행되어 영장류나 사람의 병태생리를 반영하기 어려웠고, 대부분 임상적용으로 귀결되지 못했다. 따라서 임상적용을 위해서는 사람의 뇌파와 유사성이 크면서 뇌용적도 큰 중대형 동물을 이용한 뇌전증 모델의 확립이 매우 중요하다.

본 연구에서는 실제 임상에서 사용하는 삼차원뇌파(Stereo EEG, SEEG) 전극과 대뇌피질 뇌파를 측정할 수 있는 시스템을 개발하고 사람의 뇌파와 매우 유사한 비글을 이용한 약물 유발 뇌전증발작 중대동물 모델을 확립하여 복잡한 심부뇌파신호를 안정적으로 측정 및 분석하고자 한다.

2.연구 방법

성체 beagle(9~20kg, 1주령이상)에 IV 카테터를 삽입하고 alfaxalone(3mg/kg)을 주입하여 전마취를 진행한다. 수술 중 자극에 의한 각성을 막기 위해 호흡마스크를 통해 1.5~2% isoflurane으로 마취상태를 유지한다. Stereotaxic frame을 이용하여 beagle의 머리를 고정하고 미간쪽에서 반원형태로 피부를 절개하여 드러내고, 머리뼈의 midline을 경계로 근육을 좌우로 절개하여 후두부까지 머리뼈를 들어낸다. 미리 만들어 놓은 전극커넥터와 peg 전극을 전두부, 측두부, 후두부의 양측과 후두부 중간에 7개의 구멍을 뚫어서 전극을 삽입한다. 미리 찍어둔 beagle의 MRI영상을 이용하여 SEEG의 삽입 위치(hippocampus)와 각도를 확인한 후 구멍을 뚫어서 삽입한다 [그림1]. 삽입 완료 후 커넥터가 위치한 정수리 부분을 제외하고 벌려 놓았던 근육과 피부를 덮어서 봉합한다 [그림2]. 수술 종료 후 항생제와 소염제를 투여하여 수술부위의 감염을 최대한 억제하며 1주일간의 회복기간을 가졌다.

회복 후 마취상태를 dexmedetomidine을 분당 1.5~10ug/kg 속도로 정맥을 통해 지속적으로 주입하면서

EEG를 측정하였다. 30분간 안정상태를 유지하여 EEG 측정 후 pentylenetetrazole(PTZ)을 2.5mg/kg/min으로 정맥 주입하여 뇌전증을 유발하였다. 뇌전증 유발 후 90분가량

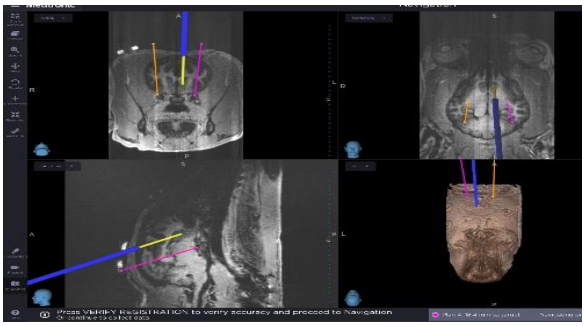


그림 1. Navigation probe를 이용한 뇌심부 target tracing

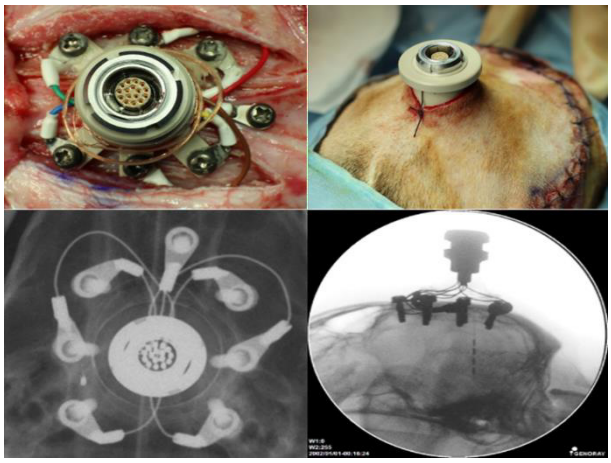


그림 2. Beagle에 삽입된 전극 및 커넥터의 모습

관찰한 이후에 levetiracetam 20~50mg/kg을 정맥 주사하여 항발작을 유도하였다.

3. 연구 결과

우리의 뇌파측정 시스템은 특별한 수술없이 커넥터를 연결하여 안정적으로 여러 번의 EEG를 얻을 수 있었다. 수술 이후의 beagle의 상태는 상처부위를 가려워하는 것을 제외하면 정상적인 범위를 벗어나지 않았고, 무게 또한 수술 직후를 제외하면 줄어들지 않았다. 케이지와의 부딪힘, 머리털기, 앞발로 건드림 등의 물리적 충격에서도 나사가 빠지거나 전극선이 끊어지며 EEG신호가 나빠지는 문제도 일어나지 않았다.

측정된 Beagle의 EEG는 resting상태에서 delta, theta파의 세기가 강하다가 PTZ infusion후에는 alpha, beta, gamma에서의 세기가 강해지며 jerk의 발생을 확인하였다. 또한 피질에서 측정된 뇌파에서는 신호의 spectral power의 변화가 눈에 띄는 주파수 영역인 beta 밴드의 변화를 분석하기에 용이한 반면 SEEG를 통해 측정된 뇌파는 delta, theta, alpha, gamma등 주요 발작 뇌파로써 강하게 나타나는 beta파 이외의 파장대에서의 뇌파변화를 관찰하기에 용이하였다.

우리 실험에서는 사람의 뇌파와 유사성이 크면서 뇌용적도 큰 중대 동물을 사용하여 뇌전증 모델을 만들고, 뇌심부 및 표면의 뇌파신호를 안정적으로 측정 및 분석해보았다. 추후 이 시스템을 토대로 freely moving beagle의 EEG를 측정하여 마취상태가 아닌 실제 임상에서 쓸수 있는 환경을 구축하여 뇌전증에 의한 뇌파 변화를 관찰할 계획이다.

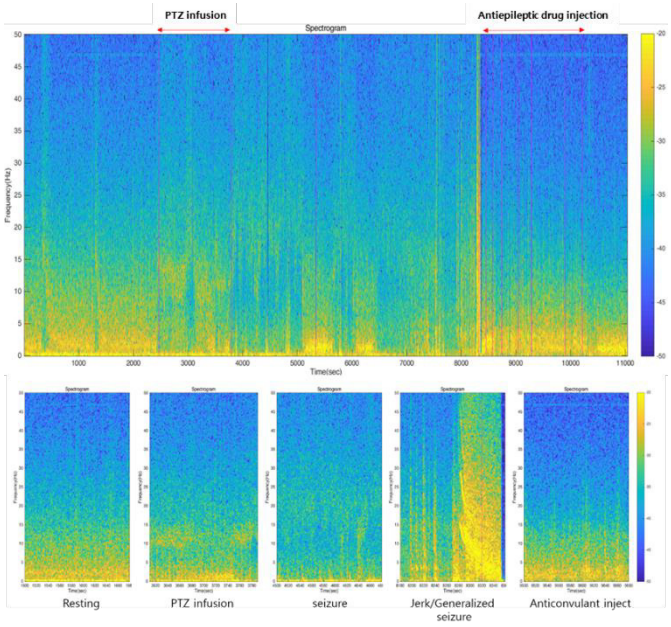


그림 3. Beagle의 상태 별 EEG spectrogram 변화

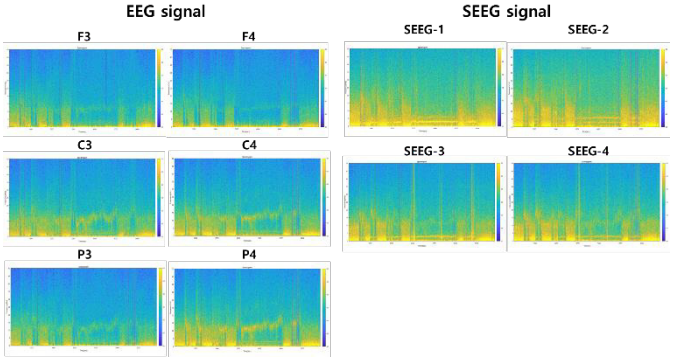


그림 4. Beagle의 채널 별 EEG, SEEG spectrogram

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HR21C0885).

5.참고 문헌

[1] Alomar, Soha, et al. "The stereo-electroencephalography methodology." Neurosurgery Clinics 27.1 (2016): 83-95.

[2] Fallah, M., and W. M. Burnham. "Dose response effects of the cannabinoids as anti-seizure drugs in amygdala kindled rats." Clinical Neurophysiology 130.8 (2019): e119.

[3] Fu, Xiaoxuan, et al. "Interictal Spike and Loss of Hippocampal Theta Rhythm Recorded by Deep Brain Electrodes during Epileptogenesis." Sensors 22.3 (2022): 1114.

P-047

시청각 기반 선택적 주의에 의해 유발된 뇌 신호 분류

한지윤[1], 레티창[2], 르엉 도 안 콴[2], 주효성[2], 정수민[1], 우지환[1,2*]

[1]울산대학교 의공학전공, [2]울산대학교 전기전자컴퓨터공학과

Classification of brain signal to selective audio-visual stimuli

Jiyun Han[1], Le Thi Trang[2], Luong Do Anh Quan[2], Hyosung Joo[2], Sumin Jung[1], Jihwan Woo[1,2*]

[1]Department of Biomedical Engineering, University of Ulsan, Korea

[2]Department of Electrical, Electronic and Computer Engineering, University of Ulsan, Korea

*jhwoo@ulsan.ac.kr

Abstract

It has been developed a brain-computer interface (BCI) to help freely driving a wheelchair for a paralyzed person. BCI system can read a patient's intention by recording the brain activity using electroencephalography. The visual-stimulus based BCI using steady-state visually evoked potential (SSVEP)and the auditory-stimulus based BCI using auditory steady-state response (ASSR) have been widely used. However, the fatigue of a person and inaccuracy of classification are still issues to overcome. We hypothesized that the combination of visual and audio stimulus can reduce the patient fatigue and improve a system accuracy. In this preliminary study, we evaluated the efficiency of a hybrid BCI system that employed both of SSVEP and ASSR. Although the accuracy of hybrid BCI was relative lower than that of visual BCI, the level of fatigue was comparable.

1. 연구 배경

신체의 움직임 기능이 어려운 환자의 소통을 위하여, 환자의 의지를 뇌파로 해석하는 Brain-Computer Interface (BCI)에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다 [1].

현재의 BCI 시스템에는 시각 자극에 따른 선택적 뇌파의 반응인 steady-state visually evoked potential (SSVEP)와 청각 자극과에 따른 선택적 반응인 auditory steady-state response (ASSR)를 주로 사용하고 있다. 이는 집중하고 있는 시각 또는 청각 자극의 고유 주파수와 뇌파가 동기화되는 선택적 주의 반응 현상을 활용한다[2].

SSVEP는 높은 정확도와 빠른 반응 속도를 보여 기존 BCI 연구에서 가장 많이 이용되고 있으나, 깜빡이는 형태의 반복적인 자극 제시로 인하여 높은 피로도를 유발한다 [3]. ASSR은 SSVEP에 비해 상대적으로 낮은 피로도를 유발하지만, 반응의 크기가 작아 상대적으로 낮은 정확도를 보인다. 또한, 각각의 경우에서 선택의 경우의 수가 증가할수록 피로도가 증가하고 정확도가 낮아지는 경향을 보인다. 본 연구에서는 정확도를 증가하고, 또한 피로도를 낮출 수 있도록 ASSR과 SSVEP를 통합하여 활용하여, 정확도와 피로도를 낮출 수 있는 방법에 대한 사전연구를 진행하였다.

2. 연구 방법

2.1. 시각 및 청각 자극

본 연구에서 시각 자극은 LCD 모니터 상에 깜빡임 자극으로 주어지며, 깜빡임 주파수는 12 Hz와 15 Hz로 하였다 [4]. 깜빡임은 흰색을 하였으며, 밝기는 피험자가 편안함을 느끼는 수준으로 하였다 [5]. 청각 자극은 피험자가 쉽게 소리를 구분할 수 있도록 두 소리는 modulation 주파수는 37 Hz, 43 Hz, 변조 주파수는 2.5 kHz, 1 kHz로 정하였다 [6].

2.2. 뇌파 측정 (electroencephalography)

본 연구에서는 정상 청각 및 시각을 지닌 20대 피험자 10명을 대상으로 진행하였다.

자극에 따른 피험자의 뇌파 측정은 무선 건식 뇌파 측정 장비(DSI-24, Wearable Sensing, USA)와 좌우 소리 구분이 가능한 인서트 이어폰 (E-A-RTONE insert earphone, 3M, USA)을 사용하여 무소음실에서 측정하였다. 피험자는 모니터 (Dell U2211H) 앞에 앉아 제시되는 방향의 시각 자극(위 또는 아래 방향)에 집중하도록 하였다. 또한, 피험자의 귀에 착용한 이어폰을 통하여 제시되는 소리 자극(왼쪽 또는 오른쪽 방향)에 집중하도록 하였다.

본 연구에서는 상, 하, 좌, 우 및 각 대각선 방향, 정지의 총 9가지 방향을 청각 자극과 시각 자극을 이용하여 집중할 수 있도록 하였다.

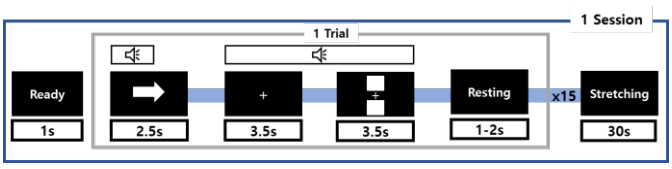


그림 1. 하이브리드 BCI 뇌파 측정을 위한 실험

그림 1은 본 실험 진행과정의 전체 개요를 보여주고 있다. 피험자는 처음 2.5초간 제시되는 방향의 정보에 따라서 3.5초간 청각 자극에 집중하고, 추후 3.5초 동안 제시되는 청각 자극과 시각 자극에 함께 집중하도록 한다. 총 4세션을 진행하며, 1세션에는 72번의 데이터 측정이 진행되어 피험자당 총 288개의 데이터를 구하였다.

2.3. 데이터 분석

측정된 뇌파는 60 Hz notch-filter, 8-100Hz bandpass-filter를 사용하여 전처리 후 자극 시작 기점으로 -1.5-7초 간격의 epoch를 구하였다. 전처리 과정 이후 데이터가 좋지 않은 2명의 데이터는 추후 분석에서 제외하였다. 전처리된 뇌파의 분류(classification)는 generalized eigen decomposition을 사용하였으며, 실험 자극의 두 번째 harmonic 주파수에 대한 signal-to-noise ratio를 계산할 수 있었다 (12, 15, 37, 43, 24, 30, 74, 86 Hz). 획득한 데이터에 기반하여 방향 예측은 support vector machine을 사용하였고, 10-fold cross-validation 방법으로 교차 검증하였다.

또한, 피험자의 피로도 분석은 EEG 데이터에 기반하여 측정하였다. 피험자의 실험 초반과 후반의 상태를 비교하기 위해 각 세션의 처음의 5개 trial을 또렷함(alert), 마지막의 5개 trial을 피곤함(fatigue) 상태로 결정하였다 [3].

3. 연구 결과

8명의 피험자 테스트 결과, 9개의 방향을 뇌파로 분류한 정확도는 28.35%로 계산되었다 (그림 2). 이는 SSVEP기반으로 위-정지-아래를, ASSR 기반으로 좌측-정지-우측을 구분하도록 하였다. SSVEP에 관해서만 분류하였을 때는 평균적으로 80.85%의 정확도를 보이고, ASSR에 관해서 분류하면 38.85%의 정확도를 얻을 수 있다.

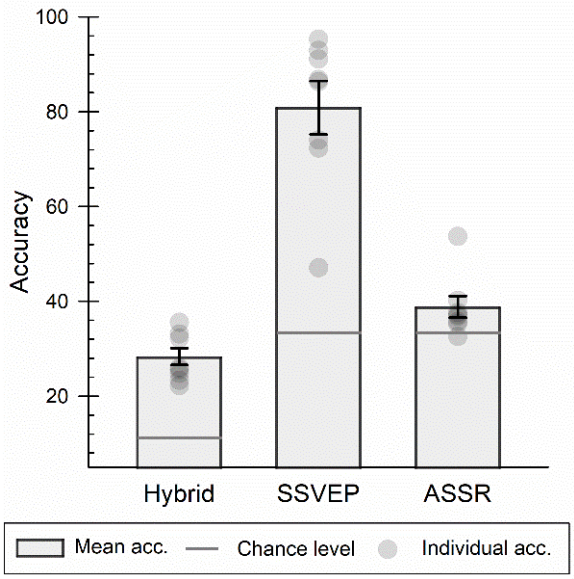


그림 2. 뇌파 기반의 사용자 의도 예측 정확도

SSVEP와 ASSR을 사용한 Hybrid 방식 (9방향 분류)은 SSVEP와 ASSR을 이용한 방식 (3방향 분류)의 복잡도가 달라, 카파 상관계수(Cohen's kappa)를 계산하여 그림 3과 같이 비교하였다.

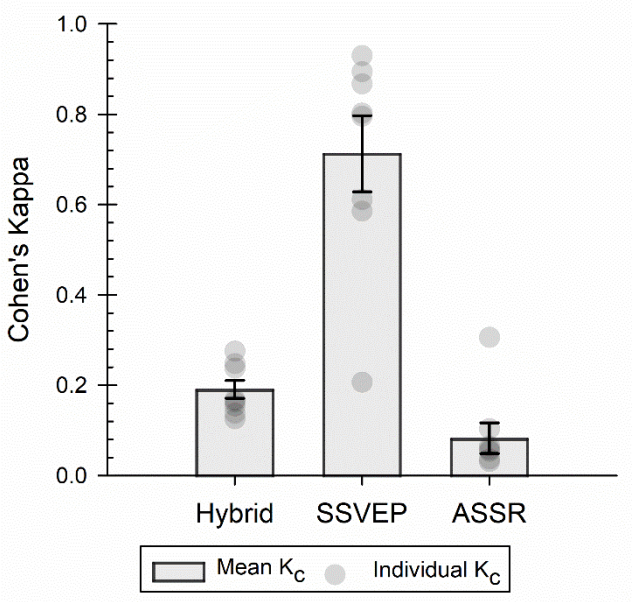


그림 3. 뇌파 기반의 사용자 의도 예측 카파 계수

그림 4는 O1 채널에서 나오는 EEG 신호의 wavelet decomposition sample entropy를 계산하여 피로도 지수를 나타낸 것이다. 피로도 분석에서 Hybrid 방법의 'alert'와 'fatigue'는 Oz 채널의 SSVEP만 이용한 선행 연구 [3]에 비해 특별한 차이를 보이지 않았다. 이를 통해 SSVEP만 이용하는 방식보다 Hybrid 방식이 피로도가 더 낮다는 것을 알 수 있다.

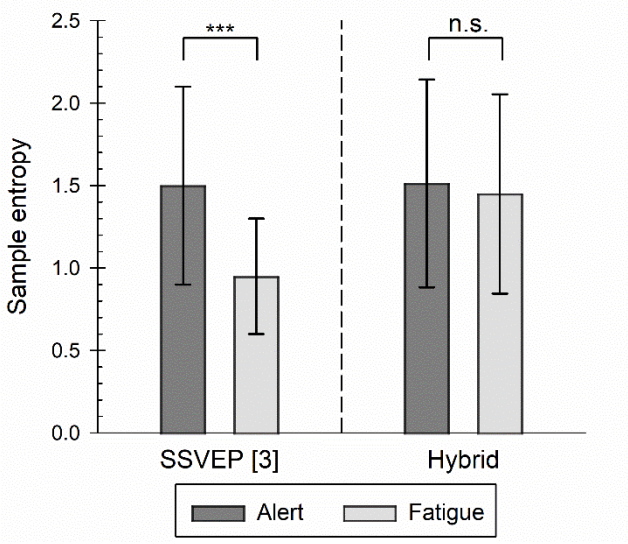


그림 4. EEG 데이터를 이용한 피로도 분석. 좌측 SSVEP는 Y. Peng et al. [3]의 데이터를 참조.

4. Acknowledgements

본 연구는 한국여성과학기술인육성재단 2022 여대학원생 공학연구팀제 지원사업 (WISET-2022-096)의 지원을 받아 진행되었음

5. 참고 문헌

[1] Wolpaw and E. W. Wolpaw, "Brain-Computer Interfaces: Principles and Practice," *Oxford*, 2012.

[2] D. Kim et al., "Classification of selective attention to auditory stimuli: Toward vision-free brain-computer interfacing," *Journal of Neuroscience Methods*, Vol. 197, p. 180-185, 2011.

[3] Y. Peng et al., "Fatigue detection in SSVEP-BCIs based on wavelet entropy of EEG," *IEEE Access*, Vol. 9, 2021.

[4] M. Jukiewicz, "Stimuli design for SSVEP-based brain computer-interface," *International Journal of Electronics and Telecommunications*, Vol. 62, p. 109-113, 2016.

[5] T. Cao et al., "Flashing Color on the Performance of SSVEP-based Brain-Computer Interfaces," *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2012*, p. 1819-1822, 2012.

[6] M.A. Lopez et al., "Evidences of cognitive effects over auditory steady-state responses by means of artificial neural networks and its use in brain–computer interfaces," *Neurocomputing*, Vol. 72, p. 3617-3623, 2009.

[7] J. Min et al., "Driver fatigue detection through multiple entropy fusion analysis in an EEG-based system," *PLoS one 12.12 (2017): e0188756*, 2017

P-048

SSVEP 반응 향상을 위한 개인 맞춤형 경두개교류자극법

김정희[1], 김상수[1], 김도원[1,2,3*]
전남대학교 바이오메디컬공학협동과정[1]
전남대학교 의공학과[2]
전남대학교 헬스케어메디컬공학부[3]

Personalized tACS stimulation to improve SSVEP response

Jeong Hui Kim[1], Sang Su Kim[1], Do-Won Kim[1,2,3*]
[1]Interdisciplinary Program of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Yeosu
[2]Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Yeosu
[3]School of Healthcare and Biomedical Medical Engineering, Chonnam National University, Yeosu
[*]dowon.kim@jnu.ac.kr

Abstract

"Brain-computer interface (BCI) illiteracy" is one of the main factors preventing the commercialization of the BCI system. There were many studies attempting to overcome illiteracy, such as developing more effective stimulation to increase the response. In a recent study, transcranial direct current stimulation on the visual cortex was found to increase the SSVEP response itself in people. However, the enhanced response was found only in persons with low SNR rate. In this study, transcranial alternative current stimulation(tACS) with a frequency optimized for each user was applied to participants and we confirmed whether tACS elicited the enhancement of the SSVEP response. We have compared the SSVEP response of multiple frequencies before and after tACS. We found a significant increase in SSVEP response which matches the stimulation frequency, which was not effective in non-stimulating frequencies. This study confirms that the specific tACS stimulation can effectively enhance the SSVEP response which possibly might lead to increasing BCI performance and overcoming SSVEP illiteracy.

1. 연구 배경

뇌-컴퓨터 인터페이스(brain-computer interface, BCI)는 뇌신경신호만을 이용하여 사용자의 의도를 파악해 외부 기기를 제어하거나 의사소통하는 기술을 통칭한다. 초기의 BCI 기술은 근위축성측색경화증과 같은 신경계 질환이나 외상으로 수의근의 조절로 일반적인 의사소통이 불가능한 환자를 대상으로 사용되어왔으나, 현재는 일반인들도 일상생활에서 사용할 수 있는 다양한 방법들이 제시되고 있다.

현재까지 개발된 다양한 BCI 시스템 중, 대다수의 연구에서는 안정상태시각유발전위(steady-state visual evoked potential, SSVEP) 반응을 기반으로 한 시스템이 대다수를 차지한다. SSVEP는 동시에 여러 의도를 분류할 수 있으며 사용자들이 훈련 없이도 사용이 가능하고 속도가 매우 빠르고 정확도가 높아 정보전달량(information transfer rate, ITR)이 우수하다.

하지만 이러한 BCI의 성능에도 불구하고 현재 개발된 BCI 기술은 상용화되지 못하고 있다. BCI 기술의 상용화되지 못하고 있는 원인 중 하나로는 뇌신경신호를 통해 의도를 파악할 수 없는 "BCI 문맹(BCI illiteracy)"이 있다. BCI 문맹은 SSVEP 반응을 전혀 보이지 않거나 특정 자극 주파수에만 SSVEP 반응이 나타나며 전체 인구의 20 ~ 30 %로 보고되어지고 있다.

SSVEP 문맹 극복을 위해 많은 연구자들이 비침습적인 신경조절방법인 경두개전기자극(transcranial electrical stimulation, tES)을 사용하여 극복하고자 하였다[1,2]. 경두개전기자극은 두피에 2 mA 이하의 미세한 전류를 인가하여 뇌신경신호를 조절하는 방법의 하나이다. 경두개전기자극은 현재까지 다양한 뇌 조절 연구에 사용되고 있으며 인가할 전류의 위치를 통해 특정 부위의 뇌를 활성화하거나 억제하는 기술로 알려져 있다[3,4].

이전 연구에 따르면 피험자에게 경두개직류자극을 후두엽에 인가한 경우 낮은 시호 대 잡음비를 갖는 자극에 대하여 SSVEP 반응의 신호 대 잡음비(signal-to-noise ratio, SNR)가 증가한 것을 보고한 결과가 있다[2].

따라서 이번 연구에서는 경두개교류자극을 사용자별로 인가하여 SSVEP 반응의 향상으로 이끌 수 있는지를 확인해보고자 하였다.

2.연구 방법

2.1 피험자

본 연구는 총 15명(남 14, 여 1)의 신체 건강한 일반인을 대상으로 수행되었으며, 실험 참가자의 평균 나이는 24.53 ± 2.10세였다. 모든 피험자는 실험 혹은 뇌파에 영향을 줄 수 있는 신경 질환이 없는 건강한 피험자들로 모집되었으며, 모두 정상 혹은 정상 교정시력을 가지고 있었다.

2.2 실험 방법

본 연구에서는 피험자에게 모니터(주사율: 240Hz)를 통해 시각 자극을 제시하였으며 모든 피험자들은 모니터에서 60 cm 떨어진 의자에 앉아 실험이 진행되었다.

먼저 피험자별 단일주파수 SSVEP 자극에 대한 반응을 측정하기 위하여 12개의 서로 다른 주파수(5.45, 6, 6.7, 7.27, 7.5, 8, 8.89, 9.6, 10, 10.91, 12.63, 14.12 Hz)를 가지는 체커보드 자극을 제시하였다.

각 자극은 5초간 10번씩 피험자에게 제시되었으며 자극 간 간격(inter stimulus interval, ISI)는 2초로 설정되었다. 모든 자극은 무작위로 제시되었다.

단일주파수 시각 자극 응시 실험에서 SNR이 낮은 주파수를 선정해 피험자에게 경두개교류자극을 인가하였다. 시각 피질이 위치한 후두엽을 최대로 자극하기 위하여 전류를 인가하는 전극(anode)은 O1, O2, Oz, Pz 가 선정하였고, 전류를 반환하는 전극(cathode)으로는 Cz가 설정되었다.

경두개교류자극은 총 20분 제시되었으며 모든 실험 참가자는 모니터에 제시되는 fixation cross를 응시하도록 지시하였다. 경두개교류자극으로 인한 단일주파수 자극의 변화를 확인하기 위해 경두개교류자극 인가 이후 처음과 동일한 단일주파수자극실험을 진행하였다[그림 1].

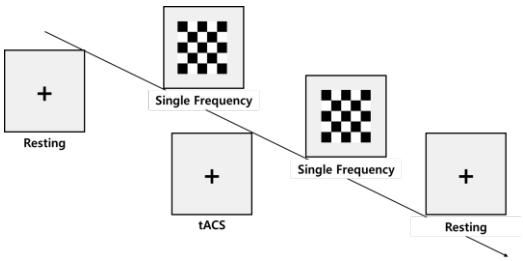


그림 1. 실험절차에 대한 모식도

2.3 뇌파 측정 및 분석

피험자의 뇌파 신호 측정과 tACS 인가는 Starstim R-32(Neuroelectrics, Barcelona, Spain) 장비를 통해 진행되었으며, extended International 10-20 system에 따라 총 32개의 전극을 부착하였다. 뇌파 증폭기의 샘플링 주파수는 500 Hz로 설정하였다.

측정된 뇌파는 MATLAB R2020b(Mathworks, MA, USA)를 이용하여 분석이 수행되었다. 공통 잡음 성분을 제거하기 위해서 Common average reference(CAR)을 통해 레퍼런스 전극 위치를 재배치하였다. 뇌파 신호의 직류 성분을 제거하기 위해 채널별로 Baseline correction을 수행하였다. 마지막으로 1 Hz ~ 50 Hz의 Bandpass 필터링을 뇌파 데이터에 적용하였다. 분석에는 후두엽에 위치한 총 3개의 전극(O1, O2, Oz)의 데이터만 사용되었다.

전처리가 완료된 데이터를 사용하여 경두개교류자극 인가 전후의 단일 주파수 성분의 power와 SNR을 계산하였다.

3. 연구 결과

3.1 경두개교류자극 인가 전후 단일 주파수 시각 자극

[그림 1]은 경두개교류자극을 인가받기 전과 후의 SNR 수치 차이가 가장 많이 나는 실험 참가자의 단일주파수시각자극에 대한 SSVEP 반응을 보여준다. 해당 실험 참가자는 10 Hz의 경두개교류자극을 인가받았다.

3.2 통계 결과

[그림 2]는 모든 실험 참가자의 경두개교류자극 인가 전후의 power 및 SNR 수치를 나타낸 그림이다. 경두개교류자극을 인가 받은 단일 주파수 시각 자극의 경우 경두개교류자극 인가 전후의 power와 SNR에서 모두 유의미한 차이를 보였으며) 경두개교류자극을 인가 받지 않은 단일 주파수 시각의 SNR과 power에서 SNR은 유의미한 차이를 보이지 않았지만, power에서 유의미한 차이가 보였다.

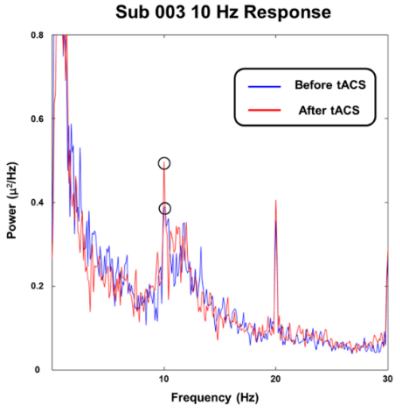


그림 2. 10 Hz의 경두개교류자극을 인가받은 실험 참가자의 SSVEP 반응 주파수 power가 경두개교류자극을 인가받은 이후에 향상되는 것을 확인할 수 있음

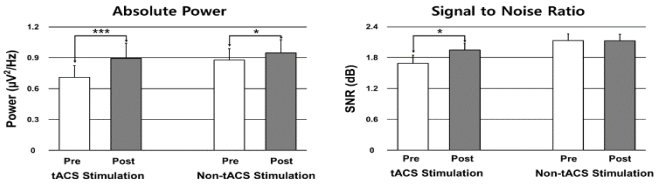


그림 2. 모든 실험 참가자의 경두개교류자극을 인가한 자극과 인가하지 않은 자극의 단일 주파수 시각 자극의 응시 실험의 Power 및 SNR 수치, Pre는 경두개교류자극 인가 전, Post는 경두개교류자극 인가 후를 나타냄

4. 연구 고찰

본 연구에서는 피험자별로 반응이 낮은 주파수에만 경두개교류자극을 인가함으로써 SSVEP 반응이 향상되는 것을 확인하였다. 모든 피험자에게 동일한 주파수의 경두개교류자극을 인가하는 것이 아닌 개인에게 최적화된 주파수 자극을 인가함으로써 더욱 더 많은 실험 참가자들이 SSVEP 반응을 나타낼 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구 결과는 SSVEP 문맹의 극복에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

5. Acknowledgements

본 연구는 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 신진연구 사업 (NRF-2019R1C1C1006561)의 지원을 받아 수행된 연구임.

6.참고 문헌

[1] Heinrichs-Graham, Elizabeth, et al. "Transcranial direct-current stimulation modulates offline visual oscillatory activity: a magnetoencephalography study." Cortex 88 (2017): 19-31.

[2] Kim, Do-Won, et al. "Can anodal transcranial direct current stimulation increase steady-state visual evoked potential responses?." Journal of Korean Medical Science 34.43 (2019).

[3] Reato, Davide, et al. "Principles of transcranial direct current stimulation (tDCS): introduction to the biophysics of tDCS." Practical guide to transcranial direct current stimulation. Springer, Cham, 2019. 45-80.

[4] Roy, Abhrajeet V., Jazmin Camchong, and Kelvin O. Lim. "Principles and applications of transcranial electrical stimulation." Engineering in Medicine. Academic Press, 2019. 319-334.

P-049

우울증 진단의 생물학적 지표 탐색을 위한 P300 사건유발전위 변화 관찰

최정우[1], 김정희[2], 김도원[1,2,3*]

전남대학교 의공학과[1]

전남대학교 바이오메디컬공학협동과정[2]

전남대학교 헬스케어메디컬공학부[3]

Observation of changes in P300 event-related potentials to search for biomarkers of depression diagnosis

Jeong Woo Choi[1], Jeong Hui Kim[2], Do-Won Kim[1,2,3*]

[1]Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Yeosu

[2]Interdisciplinary Program of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Yeosu

[3]School of Healthcare and Biomedical Medical Engineering, Chonnam National University, Yeosu

[*]dowon.kim@jnu.ac.kr

Abstract

Event-related potentials(ERP) are carnial nerve signal changes in response to sensory, motor or cognitive stimuli that are configured to perform information processing on an object. One of ERP is the P300. P300 represents a positive potential value that appears approximately 300 ms after stimulus presentation. ERP P300 was used to determine the abnormality of various psychiatric disorders, including depression. There is no way to quantitatively diagnose depression,. In this study, to use ERP P300 as a biomarker for diagnosing depression, we observed changes in ERP P300 in depression patients and normal controls. Subjects performed a Go/No-go task to measure ERP P300. We found a significant difference in P300 between depression patients and normal controls. These results suggest that P300 has potential to be a biomarker for the diagnosis of depression.

1. 연구 배경

사건관련유발전위(event-related potential, ERP)는 피험자에게 정보처리를 수행할 수 있도록 구성된 감각, 운동 또는 인지 자극에 대한 뇌신경신호의 변화이다[1]. 신체 외부의 자극뿐만 아니라 내적인 자극에 의해서도 유발되며, 인지 및 지각 처리 과정을 주된 연구로 하는 분야에서 흔히 사용된다.

ERP의 대표적인 전위로는 P300이 있다. P300은 자극 제시 후 약 300 ms 부근에서 나타나는 양전위 값을 뜻한다. P300 실험 패러다임으로는 Go/No-go task가 널리 사용된다. 2가지 다른 시청각 자극을 주고 자극에 따라 행동 여부를 결정하는 과제이다.

P300은 우울증, 치매, 정신 분열증 과 같은 다양한 정신 장애 질환의 이상 여부를 파악하는 연구에 사용되고 있다. 우울증 환자들을 대상으로 한 연구에서는 우울증 환자의 진폭은 정상 대조군보다 낮으며 잠복기는 증가된다고 보고되어지고 있다[2-3].

우울증은 다른 정신과적 질환과 유사하게 정신과 전문의의 상담, 심리평가와 진단도구에 의해서 우울증 여부와 그 증상 심각도를 평가하나 아직까지 정량적인 방법을 이용하여 진단할 수 있는 방법은 개발되어 있지 않다. 특히 우울 증상을 평가할 때 가장 많이 사용되는 Beck's Depression Inventory(BDI) 등의 평가도구들은 자가보고식 검사로 수행되어 피험자에 따른 편향된 결과를 보일 수 있고 반복 측정을 하는 경우 그 민감도가 낮아진다는 단점이 존재한다.

이러한 단점을 보완하기 위해 많은 연구자들은 우울증 환자의 생체신호를 통해 우울증을 객관적으로 진단하는 방법을 개발하고자 하는 연구가 활발히 수행되고 있다[4-6]. Mahato et al.은 EEG를 통해 우울증을 88.33%의 정확도로 감별 진단 할 수 있다고 보고되고 있으나[6], 우울증은 다른 유발 인자(만성통증, 기타 정신질환 등)과 병행해서 나타날 수 있으므로 단일 생체신호만을 이용하여 진단하기가 매우 어려울 수 있다.

따라서 본 연구에서는 ERP P300을 우울증 환자를 진단하기 위한 생물학적 지표로 사용하고자 우울증 환자와 정상 대조군의 P300 사건유발전위의 변화를 관찰하였다.

2.연구 방법

2.1 피험자

본 연구에 참여한 피험자는 총 30명의 피험자로 BDI 점수를 통해 정상 대조군(0-9점, 15명), 우울증 환자(10-63점, 15명)으로 분류하였다.

2.2 실험 방법

본 연구에서 연구 참가자는 화면에 주어진 십자가를 바라보며 헤드폰 혹은 이어폰을 통하여 청각자극을 제시하였다.

자극은 총 20분간 제시 되었으며 표준 자극(1000 Hz 순음)이 주어질 시 키보드를 누름으로써 응답을 해야 하고, 목표 자극(1500 Hz 순음)이 주어질 시에는 행동 반응을 억제해야 한다[그림 1]. 연구참가자의 반응이 맞았는지 틀렸는지에 대한 피드백은 주어지지 않았다.

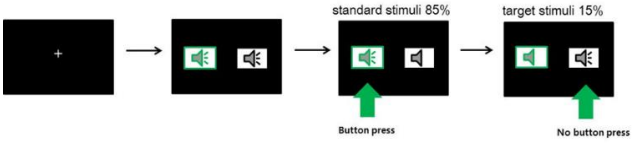


그림 1. 실험절차에 대한 모식도

2.3 뇌파 측정 및 분석

피험자의 뇌파 신호 측정은 BioSemi ActiveTwo(BioSemi, Amsterdam, Netherlands) 장비를 통해 진행되었으며, extended International 10-20 system에 따라 총 32개의 뇌파 전극과 4개의 안전도 측정을 위한 전극을 부착하였다. 뇌파 증폭기의 샘플링 주파수는 2048 Hz로 설정하였다.

측정된 뇌파는 MATLAB R2020b(Mathworks, MA, USA)를 이용하여 분석이 수행되었다. 원활한 데이터 처리를 위해 DownSampling을 통해 1000Hz로 샘플링 주파수를 낮춘 후 0.1 Hz ~ 30 Hz의 Bandpass 필터링을 뇌파 데이터에 적용하였다. 공통 잡음 성분을 제거하기 위해서 Common average reference(CAR)을 통해 레퍼런스 전극 위치를 재배치하였다. 분석에는 총 3개의 전극(Fz, Cz, Pz)의 데이터만 사용되었다.

3. 연구 결과

[그림 2]는 각각 Fz, Cz, Pz 위치에서의 우울증 환자와 정상대조군의 P300 파형을 나타내고 있다. Cz에서 P300의 파형을 가장 뚜렷하게 확인할 수 있다.

[표 1]은 Fz, Cz, Pz의 P300의 평균 진폭과 평균 지연시간이 제시되어 있다. Cz 진폭에서 p = 0.023으로 우울증 환자와 정상 대조군 사이에서 유의미한 차이를 확인할 수 있었다. Cz를 제외한 채널에서는 유의미한 차이를 발견할 수 없었다.



그림 2. Fz, Cz, Pz 위치에서 측정된 사건관련전위(ERP) 파형

Pz	2.06 ± 5.71	0.82 ± 2.19	1.000	343.06 ± 130.64	288.66 ± 97.53	0.334

표 1. Fz, Cz, Pz 위치에서 측정된 우울증 환자와 정상 대조군 조건 별 P300 평균 진폭과 평균 지연시간

4. 연구 고찰

본 연구에서는 우울증 환자와 정상 대조군의 P300 사건유발전위의 변화 관찰을 수행하였으며, 그 결과 우울증 환자보다 정상 대조군의 P300 진폭이 유의하게 더 높은 것을 확인할 수 있었다. 우울증 환자와 정상 대조군의 P300에서 차이가 있는 것을 보아 P300 진폭은 우울증 진단의 생물학적 지표가 될 가능성이 있는 것으로 보인다.

5. Acknowledgements

본 연구는 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 신진연구 사업 (NRF-2019R1C1C1006561)과 기초연구실지원사업(NRF-2018R1A4A1025704)의 지원을 받아 수행된 연구임.

6.참고 문헌

[1] Roth, Walton T., et al. "Methodological issues in event-related brain potential and magnetic field studies." (1995): 895-910.

[2] Vandoolaeghe, Erik, et al. "Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude." Journal of affective disorders 48.2-3 (1998): 105-113.

[3] Olbrich, Sebastian, and Martijn Arns. "EEG biomarkers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response." International Review of Psychiatry 25.5 (2013): 604-618.

[4] J Bakker, et al. “What's Your Current Stress Level? Detection of Stress Patterns from GSR Sensor Data.” 11th IEEE International Conference on Data Mining Workshops, (2011)

[5] T Ledowski, et al. “Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain.”, British Journal of Anaesthesia, 111, (2013), pp.627–629

[6] Mahato, S., & Paul, S. (2020). Classification of depression patients and normal subjects based on electroencephalogram (EEG) signal using alpha power and theta asymmetry. *Journal of medical systems*, *44*(1), 1-8.

P-050

약물 복용 이력이 없는 남성 주요우울장애 환자의 정밀진단을 위한 안정 상태 뇌파 기반의 컴퓨터 보조 진단 시스템 개발

이은경[1,3], 심미선[1], 이승환[2], 황한정[1,3*]
[1]전자및정보공학과, 고려대학교
[2]인제대학교 일산백병원 정신건강의학과
[3]인공지능 스마트융합기술 융합전공, 고려대학교

Development of a resting-state electroencephalography (EEG)-based computer-aided diagnosis (CAD) system for drug-naïve male major depressive disorder

Eun-Gyoung Yi[1,3], Miseon Shim[1], Seung-Hwan Lee[2], and Han-Jeong Hwang[1,3*]
[1] Department of Electronics and Information Engineering, Korea University
[2] Psychiatry Department, Ilsan Paik Hospital, Inje University, Goyang
[3] Artificial Intelligence Smart Convergence Technology, Korea University
[*]hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

An artificial intelligence (AI)-based computer-aided diagnosis (CAD) system using neurophysiological data could complement the traditional diagnostic error for major depressive disorder (MDD) patients. In particular, deep-learning-algorithms can improve the efficacy of CAD systems by eliminating the hand-crafted feature engineering step of traditional machine-learning-based CAD system. The aim of this study is to develop a deep-learning-based CAD system using resisting-state electroencephalography (EEG) for accurate diagnosis of drug-naïve male MDD patients. Accordingly, eyes-closed resting-state EEG signals were recorded from 41 male MDD patients and demographically matched 41 male healthy controls. Two types of classifiers, random forest (RF) for machine-learning and Shallow Convolutional Neural Network (Shallow ConvNet) for deep-learning, were used to evaluate diagnostic accuracy, respectively, with a 10–fold cross validation method. A higher diagnostic accuracy was obtained for Shallow ConvNet than the machine-learning-based RF classifier (100 % vs. 96.34 %). In our future studies, we will attempt to apply explainable AI algorithms to interpret the output of deep learning models in terms of neurophysiological traits for MDD patients.

1. 연구 배경

코로나바이러스감염증-19의 장기화로 인한 개인의 사회적 고립으로 많은 사람들이 우울감을 호소하고 있으며, 실제 주요우울장애(major depressive disorder, MDD)로 병원을 찾은 환자는 2016년 대비 약 30 % 증가하였다 [1, 2]. 이러한 주요우울장애는 우울감과 같은 감정적 증상뿐만 아니라 낮은 인지기능 및 통증을 동반한 신체화와 같은 복합적 증상으로 인하여 일상생활을 영위하는데 어려움을 겪고 있어 즉각적인 전문가의 개입을 통한 치료가 필요하다. 특히, 주요우울장애의 경우 조기에 진단 및 적절한 치료가 이루어질 경우 회복률이 54 % 이상인 것에 반해, 1년 이상 치료가 이루어지지 않고 지속될 경우 회복률이 16 %로 감소한다고 알려져 있다. 따라서, 우울증을 앓고 있는 환자들이 조기에 정확한 진단을 통해 전문가의 치료를 받을 수 있도록 해야 한다. 이를 위해 생체데이터를 활용한 인공지능 기반의 컴퓨터 보조 진단 시스템(computer-aided diagnosis, CAD)의 개발 연구가 주목받고 있다.

최근, 다양한 생체데이터 중, 주요우울장애 환자 뇌의 독특한 기능적 특성을 잘 반영하는 뇌파를 이용한 기계학습(machine-learning) 기반의 CAD 시스템 개발 연구가 활발히 진행되고 있다. 하지만, 전통적인 기계학습 알고리즘을 기반으로 CAD 시스템을 개발하는 경우, 뇌파의 특징 추출을 직접 최적화해야 하는 번거로움이 있다. 또한, 특징의 종류에 따라 진단 정확도의 차이가 크므로 전통적인 기계학습 기반 CAD 시스템의 상용화에 어려움을 겪고 있다. 따라서, 뇌파의 특징 추출과 같은 번거로움을 줄이고, 입력 데이터의 종류에 비교적 덜 의존적인 딥러닝 기반의 CAD 시스템 개발이 필요하다.

본 연구에서는 뇌파 신호의 특징 추출을 수행하는 전통적인 기계학습 기반의 CAD 시스템에 비해 효율적으로 주요우울장애 환자와 정상인을 분류할 수 있는 딥러닝 기반의 CAD 시스템을 개발하고자 한다. 이를 위하여, 딥러닝 기반의 CAD 시스템의 성능을 전통적인 기계학습 기반의 CAD 시스템의 분류 성능과의 비교를 통해 딥러닝 기반의 CAD 시스템의 개발 필요성을 타진해 보고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구를 위하여 41명의 약물 복용 이력이 없는 남성 주요우울장애 환자와 나이 및 교육 연한에 차이가 없는 41명의 남성 정상 대조군이 모집되었다. 주요우울장애 환자의 우울 및 불안증상을 확인하기 위하여 Hamilton 우울 및 불안평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D/Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A)가 각각 평가되었다. 해당 연구는 인제대학교 일산 백병원의 생명윤리위원회 심의를 받아 진행되었다[2015-04-316/2016-08-017].

표 1. 남성 주요우울장애 환자와 정상 대조군의 인구통계학적 데이터

	MDD	HC	*p*-value
Cases (*N*)	41	41	
Age (years)	34.63±13.03	34.15±11.37	0.87
Education	4.85±1.06	5.27±0.95	0.10
HAM-D	24.10±5.87		
HAM-A	29.27±6.59		

본 연구에서는 국제 10-20 전극 시스템 기반의 64채널 시스템을 이용하여 5분 동안 눈을 감은 상태에서 측정된 안정상태 뇌파 데이터가 사용되었다(레퍼런스 채널: M1 및 M2; 분석에 사용된 전극 개수 – 총 62개). 측정된 안정상태 뇌파 데이터는 1-55 Hz 주파수 대역으로 대역 통과 필터링 후, 독립성분 분석(independent component analysis, ICA)을 수행하여 뇌파 측정 시 유입된 다양한 외부 잡음(예 – 눈 깜빡임, 심전도 및 근전도 등)을 제거하였다. 이후, 계산량을 줄이기 위해 200 Hz로 다운 샘플링 하였고, 모든 피험자가 동일한 길이를 갖도록 약 3분 길이로 분할하였다(최종 데이터 크기: 62 x 35,945).

기계학습을 사용하여 두 그룹을 분류하기 위하여, 단시간 푸리에 변환(short-time Fourier Transform, STFT)를 사용하여 다섯 개 주파수 대역의 전력 스펙트럼 밀도(power spectral density, PSD)를 추출하였다[delta: 1-4 Hz; theta: 5-8 Hz; alpha: 9-13 Hz; beta: 14-30 Hz; gamma: 31-55Hz]. 독립표본 *t* 검정(independent *t*-test)을 이용하여 중요도에 따라 1개부터 50개까지 특징을 사용했을 때의 분류 정확도를 각각 도출하였으며, 이때 랜덤 포레스트(random forest, RF) 알고리즘이 사용되었다[3]. 또한, 과적합(overfitting) 문제를 피하기 위해 10-fold 교차 검증을 수행하였다.

딥러닝 기반의 분류에는 합성곱 신경망(convolutional neural network, CNN)을 기반으로 뇌파 데이터 분류에 적합하게 개발된 Shallow ConvNet이 사용되었다[4]. 기계학습 분류와 다르게, 딥러닝 기반의 분류에는 외부 잡음이 제거된 시계열 상태의 안정상태 뇌파 데이터가 입력 데이터로 사용되었다. 기계학습 기반의 분류와 마찬가지로 과적합 문제를 피하기 위해 10-fold 교차 검증을 수행하였고, 각 fold별 epoch은 200으로 설정하였다.

주요우울장애 환자와 정상 대조군의 서로 다른 신경생리학적 특성을 확인하기 위하여, 독립표본 *t*-검정을 사용하여 두 그룹 사이의 PSD 값 차이를 확인하였다.

3. 연구 결과

표 2는 서로 다른 분류 알고리즘을 사용하였을 때의 각 분류 성능(정확도, 민감도, 정밀도)을 나타낸다. Shallow ConvNet을 사용하였을 때, RF 분류기를 사용하였을 때 보다 분류 정확도가 상승된 100.00%의 분류 정확도가 도출되었다.

표 2. 알고리즘 별 분류 성능

	Accuracy	Sensitivity	Specificity
Random forest	96.34	92.68	100.00
Shallow ConvNet	100.00	100.00	100.00

그림 1은 주요우울장애 환자와 건강 대조군의 각 주파수 밴드별 PSD 값을 나타낸다. 주요우울장애 환자의 경우, 건강 대조군에 비해 모든 주파수 대역의 PSD 값이 높게 나타났으며, 특히, 뇌 중심부(central area)의 PSD 값이 유의미하게 증가되는 경향을 확인할 수 있었다($p < 0.05$).

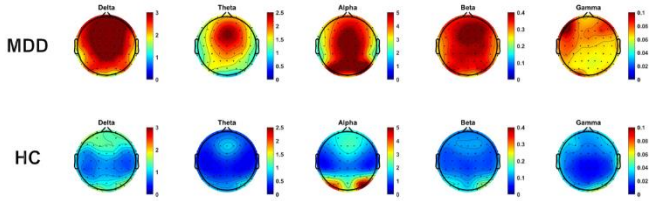


그림 1. 주요우울장애 환자와 건강 대조군의 전력 스펙스럼 밀도(power spectral density) 차이

본 연구에서는 주요우울장애 환자 진단에 도움을 줄 수 있는 딥러닝을 이용한 뇌파 기반의 CAD을 개발하였고, 특징추출과 같은 번거로운 작업 없이도 높은 분류 성능인 100.00 %를 도출할 수 있었다. 하지만, 딥러닝 기반의 CAD 시스템의 경우, 주요우울장애 환자들의 임상적 특성에 대한 이해를 도울 수 있는 신경생리학적 해석이 불가능 하다. 따라서, 설명 가능한 인공지능(explainable artificial intelligence, XAI) 기술을 적용하여 환자들의 특이적 특성의 이해를 도울 수 있는 시스템 개발과 같은 추가 연구가 필요하다.

4. Acknowledgements

이 논문은 중소벤처기업부에서 지원하는 2022년도 창업성장기술개발사업 (팁스프로그램, S3197996)의 연구수행으로 인한 결과물임을 밝힙니다.

5. 참고 문헌

[1] [코로나19 장기화, 주의해야 할 정신질환] ② 우울증, 2022.02.28 건강보험심사평가원

[2] Shalbaf A, Saeedi A, Saeedi M, Maghsoudi A. "Major depressive disorder diagnosis based on effective connectivity in EEG signals: a convolutional neural network and long short-term memory approach." Cognitive Neurodynamics, Vol. 15, No.2, p.239, 2021

[3] Shim M, Hwang H-J, Kim D-W, Lee S-H, Im C-H. "Machine-learning-based diagnosis of schizophrenia using combined sensor-level and source-level EEG features." *Schizophrenia research*, Vol 176 No.2-3, p.314-319, 2016

[4] Schirrmeister RT, Springenberg JT, Fiederer LDJ, Glasstetter M, Eggensperger K, Tangermann M, Hutter F, Burgard W, Ball T. "Deep Learning With Convolutional Neural Networks for EEG Decoding and Visualization." Human Brain Mapping, Vol. 38, No.11, p.5391, 2017

P-051

SSVEP 기반 BCI를 위한 StarGAN 기반의 인공 EEG 신호 생성 방법

황지훈[1], 권진욱[1], 임창환[1*]

한양대학교 융합전자공학과[1]

Novel Signal-to-Signal translation method based on StarGAN to generate artificial EEG for SSVEP-based brain-computer interfaces

Jihun Hwang[1], Jinuk Kwon[1], and Chang-Hwan Im[1*]

Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea

*ich@hanyang.ac.kr

Abstract

In this study, we proposed a novel signal-to-signal translation method based on StarGAN, which generates artificial EEG for steady-state visual evoked potential (SSVEP)-based brain-computer interfaces (BCIs). The proposed model was trained using three subjects' EEG data. The trained model generated artificial SSVEP signals using 15 subjects' resting EEG data. The possibility of improving the performance of SSVEP-based BCIs was investigated by incorporating the artificially generated SSVEP signals and Combined-ECCA, which is proposed in this study as an extended version of combined canonical correlation analysis (Combined-CCA). Using combined-ECCA and our proposed signal-to-signal translation method had the highest performance in terms of classification accuracy and information transfer rate (ITR).

1. 연구 배경

뇌-컴퓨터 인터페이스(Brain Computer Interface, BCI)는 손을 사용하거나 목소리를 내는 등 직접적인 상호작용 없이 뇌파를 이용하여 의사소통 혹은 기기 제어를 할 수 있도록 하는 기술이다 [1]. BCI에서 가장 많이 사용되는 패러다임 중 하나는 EEG를 기반으로 하는 정상 상태 시각 유발 전위 (steady state visually evoked potential, SSVEP) 이다. SSVEP는 높은 정보 전달 속도 (Information Transfer Rate, ITR)와 훈련의 필요성이 낮다는 장점이 있다 [2].

SSVEP 기반 BCI는 사용자가 주기적으로 변하는 시각자극을 보았을 때 사용자가 본 시각자극을 알고리즘을 통해 뇌파에서부터 분류한다. 가장 대표적인 SSVEP 기반 BCI의 분류 알고리즘은 filter-bank canonical correlation analysis (FBCCA) [3]이다. FBCCA는 각 사용자에 대해 별도의 훈련 데이터 획득 과정이 필요 없다는 장점이 있다. combined-CCA는 FBCCA와 다르게 훈련 기반 알고리즘이다. combined-CCA는 FBCCA보다 정확도와 정보 전달 속도 (information transfer rate, ITR) 측면에서 더 좋은 성능을 보인다는 장점이 있지만, 별도의 훈련방법이 필요하다는 단점이 있다.

적대적 생성 신경망 (generative adversarial networks, GANs)은 딥러닝의 생성 모델에 있어서 많이 사용되는 모델이다. 최근 EEG 기반 BCI에서 사용되는 GAN 기반 모델들이 많이 개발되었지만, 이들은 대부분 데이터 확장 (data augmentation)에 많이 사용된다. 이 방법은 특정 사용자에 대한 훈련데이터가 필요하다는 단점이 있다. 이 연구에서 제안한 StarGAN 기반 모델은 휴식 단계의 EEG 신호를 통해 사용자의 인공 SSVEP 신호를 만들어 내 훈련 SSVEP 데이터를 따로 획득할 필요가 없다. 이 모델을 이용하여 생성한 데이터를 통한 SSVEP 분류 정확도와 정보 전달 속도를 비교함으로써 새로 제안한 방법을 검증하였다.

2.연구 방법

이미지에서 이미지로 변환을 하는 기존의 StarGAN v2 모델 [4] 과는 다르게 이 연구에서는 신호에서 신호로 변환하기 때문에 2차원인 모델 층은 모두 1차원으로 변경하여 사용하였다. 모델은 생성기 (generator, G), 매핑 네트워크 (mapping network, F), 스타일 인코더 (style encoder, E), 분류기 (discriminator, D)의 총 4개의 네트워크로 구성되어 있다. 훈련 과정은 그림 1과 같이 진행된다.

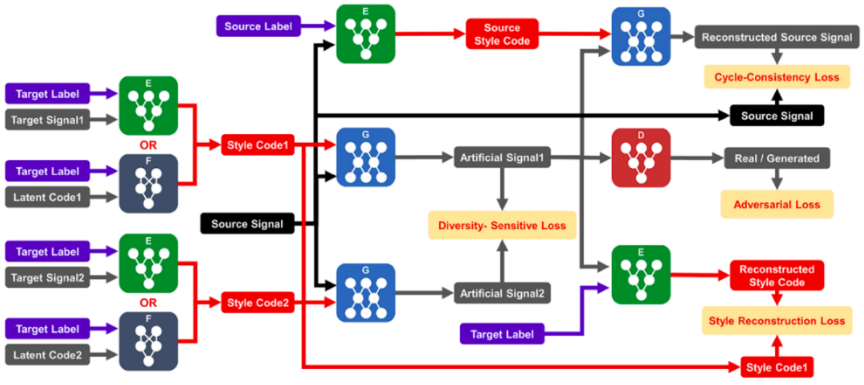


그림 1. StarGAN 모델 훈련 과정

StarGAN을 이용하여 인공 SSVEP 신호를 만들 때 사용하는 휴지 상태의 EEG는 SSVEP 자극 시작으로부터 16초 이전부터 4초 이전까지의 총 12초의 데이터를 사용한다. 4초 길이의 윈도우에 0.5초의 오버랩(overlap)을 통해 25개의 에포크 (epoch)를 생성하여 모델에 넣는다.

총 20명의 피험자가 실험에 참가하였다. 시각 자극은 6 Hz, 6.67 Hz, 7.5 Hz, 10Hz의 4개가 제시되었다. 각 세션은 각 주파수의 자극 당 5번씩 응시하도록 하여, 총 20번의 단일 작업으로 이루어졌다. 각 세션의 응시 자극의 순서는 완전 랜덤으로 이루어졌다. 하나의 단일 작업은 2초의 타겟 자극 지시와 4초의 자극 제시로 이루어져 있다. 각 피험자는 총 10 세션을 수행하였다. 뇌파 데이터는 상용 뇌파 측정 장비인 Biosemi Active Two (Biosemi, Amsterdam, The Netherlands)장비를 사용하여 2048 Hz sampling rate로 총 20개의 전극 (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, Oz, O2)에 대해 측정하였으나 3개의 전극(O1, Oz, O2)에 대해서만 분석을 진행하였다. 측정한 데이터는 연산의 이점을 위해 256 Hz로 down-sampling하였다. Down sampling된 데이터는 6차 zero-phase Butterworth의 2~54 Hz 범위 대역 통과 필터를 거친 후 시각 회로의 지연을 고려하여 시각자극 시작 시점으로부터 0.135초에서 4초까지의 데이터를 사용하였다.

측정한 20명의 데이터 중 2명의 데이터는 노이즈가 많이 있어 분석에서 제외되었다. 나머지 18명의 피험자 중 정확도가 100 %인 3명 (1, 7, 11)의 데이터를 학습 데이터로 사용하였고, 나머지는 검증 데이터로 사용하였다. 생성한 신호를 사용하는 방법의 성능을 검증할 때 FBCCA와 더불어 이 연구에서 제안한 combined-CCA에서 공간적 필터를 확장시킨 combined-ECCA를 사용하였다.

3. 연구 결과

인공 신호 생성의 성능을 높이기 위해서 지수 이동 평균 (exponential moving average, EMA)를 적용하였다 [5]. 그림 2는 훈련 피험자의 SSVEP 신호로 훈련을 시킨 모델로 생성한 인공 SSVEP 신호의 평균 파워 스펙트럼이다. 각 자극 주파수와 하모닉한 (harmonic) 주파수 성분에 대해서 피크가 뚜렷한 것일 확인할 수 있다.

그림 3은 인공 SSVEP 신호를 훈련 데이터로 사용한 combined-ECCA 알고리즘과 FBCCA의 정확도와 ITR을 비교한 것이다. 모든 윈도우 크기에 대해 FBCCA에 비해 combined-ECCA의 정확도와 ITR이 모두 높다. 실제로 훈련 데이터를 획득하지는 않았지만 StarGAN을 통해 생성한 신호를 사용하여 훈련 데이터를 획득한 것과 같은 효과를 볼 수 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원(2017-0-00432)을 받아 수행되었음.

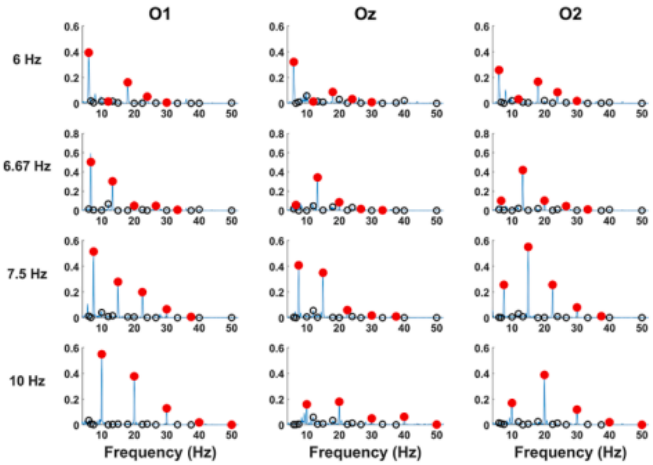


그림 2. StarGAN 모델을 통해 생성한 SSVEP 신호의 평균 파워 스펙트럼

5.참고 문헌

[1] S. Park, H.S. Cha, J. Kwon, H. Kim, and C.H. Im "Development of an online home appliance control system using augmented reality and an ssvep-based brain-computer interface." in *IEEE Access*, 2019, 7, 163604-163614.

[2] X. Chen, Y. Wang, M. Nakanishi, X. Gao, T.P. Jung, and S. Gao "High-speed spelling with a noninvasive brain-computer interface," in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 112, no. 44, 2015, pp. E6058-E6067

[3] X. Chen, Y. Wang, M. Nakanishi, X. Gao, T.P. Jung, and S. Gao "High-speed spelling with a noninvasive brain-computer interface," in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 112, no. 44, 2015, pp. E6058-E6067

[4] Y. Choi, Y. Uh, J. Yoo, and J.W. Ha, “Stargan v2: Diverse image synthesis for multiple domains” in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition (CVPR)*, pp. 8188-8197, June, 2020

[5] T. Karras, T. Aila, S. Laine, and J. Lehitinen, "Progressive growing of gans for improved quality, stability, and variation," in *arXiv*, *preprint arXiv*: 1710.10196, 2017

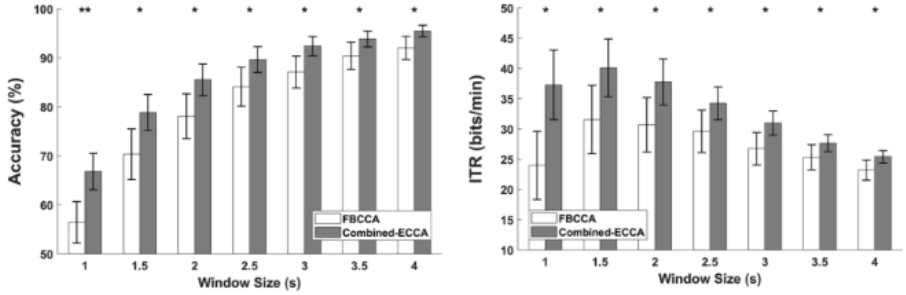


그림 3. 윈도우 크기에 따른 평균 분류 정확도와 ITR

P-052

주요 우울증 장애 컴퓨터 보조진단을 위한 다채널 기능적 근적외선 분광법 기반의 새로운 딥러닝 모델

이경구[1], 권진욱[1], 이승환[3,4], 임창환[1,2*]

한양대학교 융합전자공학과[1]

한양대학교 생체공학과[2]

인제대학교 일산백병원 정신건강의학과[3]

주식회사 비웨이브[4]

A Deep Learning Framework for the Computer-aided Diagnosis of Major Depressive Disorder with Functional Near-infrared Spectroscopy

Kyeong-Gu Lee[1], Kang-Min Choi[1], and Chang-Hwan Im[1, 2*]

[1]Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea

[2]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

[*]ich@hanyag.ac.kr

Abstract

Among neuroimaging techniques employed for the computer-aided diagnosis of major depressive disorder (MDD), functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) has attracted increasing attention due to its advantages such as affordability, portability, and low susceptibility to noise. In this study, we proposed a deep learning framework for the diagnosis of MDD considering the characteristic of fNIRS in patients with MDD and the channel configuration of the fNIRS system. The proposed deep learning model composed of 1D depth-wise convolutional neural networks could extract features finely, considering the temporal and spatial characteristics of fNIRS in patients with MDD. As a result of leave-one-subject-out cross-validation, the accuracy, sensitivity, and specificity of the proposed deep learning model are 84.48%, 83.33%, and 85.29%, respectively. This model presented the higher performance than the conventional machine learning model such as regularized support vector machine (rSVM), shrinkage linear discriminant analysis (sLDA), ShallowConvNet, and EEGNet.

1. 연구 배경

주요 우울증 장애는 가장 흔히 발병하는 정신장애 중 하나로, 2주 이상 우울한 기분, 흥미저하, 식욕 및 체중의 변화, 수면장애, 무가치감, 피로, 자살사고 등이 동반될 때 진단된다. 이러한 주요 우울증 장애는 두 번째로 높은 전세계 질병 부담으로 보고되어 다양한 사회적 문제를 야기시킬 것으로 사료된다 [1]. 현재 태동하는 기후 변화, 코로나 펜데믹의 영향으로, 주요 우울증 장애의 발병률 및 사회적 부담은 빠르게 증가하고 있다. 주요 우울증 장애의 사회적 영향을 줄이고 적절히 대처하기 위해서는 정확한 조기진단이 중요하다.

주요 우울증 장애의 진단 및 평가 방법으로 주로 시행하고 있는 DSM-5D와 HAM-D는 환자의 주관이 개입하므로 진단 오류를 범하는 한계가 있고 [2], 전문가의 도움으로 내원하여 진단해야 하기 때문에 병원 방문을 꺼리는 환자의 특성 상 조기 진단이 원활하게 이루어지지 않는다. 이러한 배경으로 정확한 진단을 위해 다양한 신경 촬영법(컴퓨터 단층 촬영, 자기공명영상, 뇌파, 근적외선 분광법(fNIRS) 등)을 활용한 생체 지표로 주요 우울증 장애를 객관적으로 진단하려는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 이 중 뇌파와 fNIRS는 사용자가 일상생활에서 이용할 수 있도록 웨어러블 장비 개발이 이루어지고 있다. 이 때, 뇌파 보다 잡음 및 움직임에 영향이 적은 fNIRS가 일상생활에서의 뇌 기능 측정에 효과적일 것이라 사료된다.

주요 우울증 장애 환자와 정상 군 사이에서 나타나는 fNIRS 차이는 여러 연구에서 보고되고 있다. 주요 우울증 장애 환자가 정상 군에 비해 인지 업무 수행 시 전전두엽에서의 옥시헤모글로빈의 증가가 작고 좌우 기능 불균형이 나타난다. 이와 관련된 특징을 추출하여 머신러닝 알고리즘을 적용해 주요 우울증 장애 환자와 정상 군을 분류하는 연구도 활발히 진행되는데, 대략 80-85%의 정확도로 보고된다.

하지만 이러한 차이를 고려한 fNIRS 기반의 주요 우울증 장애 환자와 정상 군 분류 딥러닝 모델 구축 연구는 거의 진행되지 않았다. 본 연구에서는 주요 우울증 장애 환자와 정상 군 사이에 드러나는 차이를 고려하여 구축한 딥러닝 모델을 제안하고, 기존에 다채널 1D 신경촬영 데이터에 주로 적용했던 머신러닝, 딥러닝 모델들과 비교하여 제안한 모델의 유용성을 보였다.

2.연구 방법

주요 우울증 장애 환자 군 48명, 대조군 68명의 데이터를 이용하였다. 68개의 채널을 가진 fNIRS 시스템을 활용하였으며, 피험자들이 30초 간 stroop 업무를 시행하는 동안 fNIRS 데이터를 획득하였다. 업무는 각 피험자당 총 3회 진행을 하였으며, 각 업무 사이에 피험자에게 30초간의 휴식이 주어졌다.

데이터 전처리는 다음과 같이 진행하였다. 먼저 광신호에 포함된 장비 잡음을 제거하기 위해 0.5 Hz의 차단 주파수를 갖는 저주파 통과 필터를 적용해 주었고 필터링한 데이터에 modified Beer-Lambert law를 적용하여 옥시헤모글로빈과 디옥시헤모글로빈의 농도 변화 데이터(각각 HbO, HbR)를 획득하였다. 변환된 데이터에 생리학적 잡음제거를 위해 0.01-0.3 Hz의 차단주파수를 갖는 대역 통과 필터를 적용하고 데이터를 업무 시간에 맞춰 분할하여 피험자당 3개의 HbO, HbR 데이터를 갖도록 하였다. 또한 분할된 옥시헤모글로빈과 디옥시헤모글로빈 농도변화 데이터로부터 4개의 벡터 기반의 상 분석을 통해 4개의 데이터(CBV, COE, magnitude, angle)를 추가로 획득하여 피험자 당 총 6개의 데이터를 3개씩 갖도록 하였다. 마지막으로 이를 평균하여 피험자당 대푯 값으로 하나의 HbO, HbR, CBV, COE, magnitude, angle 데이터를 포함하도록 했다.

딥러닝 모델의 입력 데이터 구축 및 모델의 아키텍처는 그림 1과 같다. 입력 데이터는 (학습 데이터 수, 246(temporal data), 68(channel))이고 채널 방향으로 특징을 추출할 때, 주요 우울증 장애 특징인 좌반구, 우반구의 비대칭성과 채널방향으로의 차원 축소를 고려하기 위해 그림 1A와 같이 채널방향으로의 데이터 구축 순서를 정하였다. 앙상블 방식으로 6개의 데이터로부터 각각 특징을 자동으로 추출하고 fully-connected layer로 합쳐주었다. Tensorflow를 기반으로 코드를 작성했으며, Adam optimizer를 이용하고 하이퍼파라미터 값은 그림 1B에 기술하였다. 성능 평가 방법으로는 Leave-one-subject-out 교차 검증을 채택하였고 정확도, 민감도, 특이도를 성능지표로 활용하였다.

3. 연구 결과

제안한 모델의 주요 우울증 장애 환자와 정상 군 분류 정확도, 민감도, 특이도는 각각 84.48%, 83.33%, 85.29% 였다. 시간 축에 대해서만 특징을 추출할 경우(C1), 채널 축과 시간 축에 대해서 특징을 축소하는 은닉 층의 순서를 변경하는 경우(C2), 채널 순서를 고려하지 않고 구축한 데이터를 입력으로 하는 경우(C3) 성능을 우리의 모델과 비교해보았을 때 현저히 낮았다(표1). 이는 딥러닝 모델이 fNIRS에서 나타나는 주요우울증 환자와 정상 군의 차이를 잘 반영하는 것이 성능을 향상시킬 수 있음을 시사한다.

표 1 모델 구성에 따른 분류 성능 비교

	정확도(%)	민감도(%)	특이도(%)
C1	68.97	39.58	89.71
C2	47.41	100	10.29
C3	62.07	8.33	100
Proposed Method	84.48	83.33	85.29

우리가 제안하는 딥러닝 모델은 기존의 머신러닝, 딥러닝 모델보다 분류 성능이 높았다(표 2).

표 2. 머신러닝 모델에 따른 분류 성능 비교

	정확도(%)	민감도(%)	특이도(%)
rSVM	73.28	75	72.06
sLDA	74.14	81.25	69.12
ShallowConvNet	65.52	45.83	79.41
EEGNet	64.66	52.08	73.53
Proposed Method	84.48	83.33	85.29

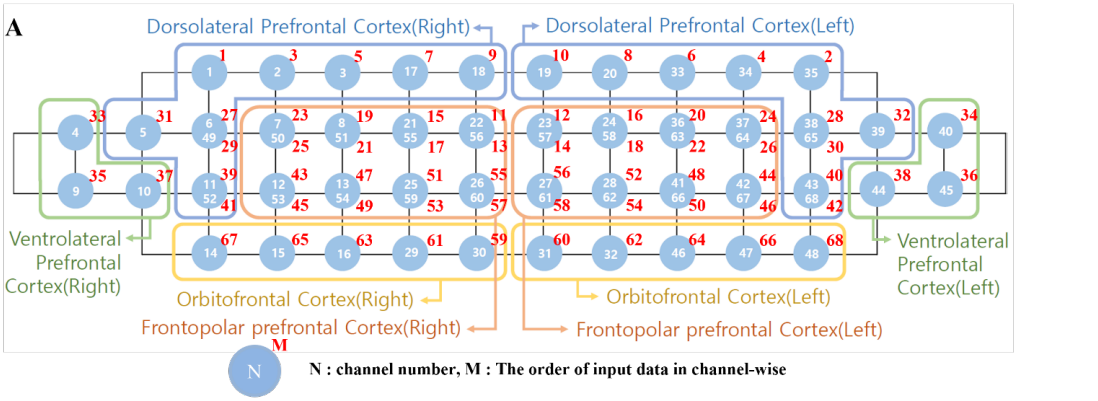
4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: 202013B10).

5.참고 문헌

[1] Otte, Christian, et al. "Major depressive disorder." *Nature reviews Disease primers* 2.1 (2016): 1-20.

[2] Bordini, Brett J., Alyssa Stephany, and Robert Kliegman. "Overcoming diagnostic errors in medical practice." *The Journal of pediatrics* 185 (2017): 19-25.



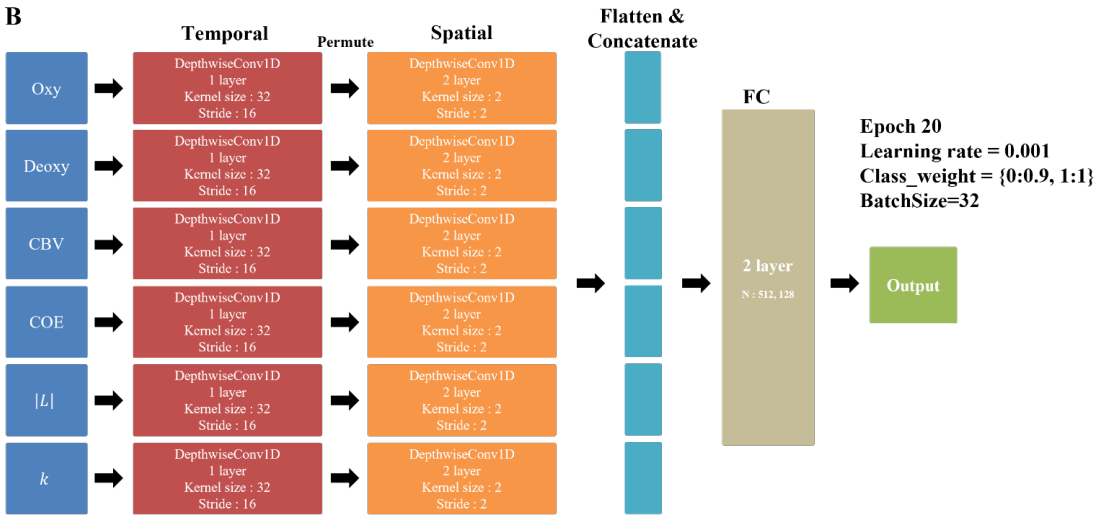


그림 1. 입력 데이터 구축 및 모델 아키텍처

P-053

LSTM을 이용한 정량적 통증 강도 추정

이충호[1] , 안진웅[1, 2*]
대구경북과학기술원 지능형로봇연구부[1]
대구경북과학기술원 대학원 학제학과[2]

Quantitative pain intensity prediction from fNIRS data using LSTM

Chungho Lee[1], Jinung An[1, 2*]
Division of Intelligent Robot, DGIST, Daegu, Republic of Korea[1]
Interdisciplinary Engineering, Graduate School, DGIST, Daegu, Republic of Korea[2]
*robot@dgist.ac.kr

Abstract

Relating stimulation and pain intensity is essential in objective pain assessment. It has been studied to find a function of stimulation temperature and pain intensity in heat pain. Stevens showed that the power law explains the relationship between sensation magnitude and stimulus intensity well. The power law's exponent depends on the stimulus type and is estimated experimentally. This study aims to evaluate exponents from brain activity measured by functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) without the visual analog scale (VAS). For this study, a thermal QST experiment was performed while measuring fNIRS. The scaled pain intensity was estimated based on the subject's pain threshold and tolerance temperature. We predicted the scaled pain intensity through deep learning of the fNIRS signal and evaluated the exponent used for pain intensity estimation by deep learning prediction performance. The exponent estimated by the proposed method was 4.4, and if the error is considered, an appropriate exponent will be between 3.6 and 5. This is consistent with the conclusions of previous studies using VAS. Through the proposed method, it is expected to estimate the exponent in other pains that are difficult to measure VAS.

1. 연구 배경

통증은 유해한 상황에 대한 지표로서, 통증의 정량적 측정은 지속적으로 연구되고 있다. 그 중, 자극의 강도와 통증의 강도의 관계를 찾는 것은 정량적 통증 평가에서 중요한 역할을 한다. 열에 의해 유발되는 통증의 경우, 특정 온도 자극을 가하고, 통증 강도를 시각아날로그척도(VAS, Visual Analog Scale)로 측정하여 관계 함수를 추정하는 방식으로 연구되고 있다. Stevens는 자극 강도와 감각 강도 사이에 일반적으로 지수 법칙이 적용되는 것을 보였다[1]. 그의 지수 법칙에서 지수(exponent)는 자극의 종류에 따라 다르며, 따뜻한 자극에 대한 지수는 1.6이었다. 자극 종류에 따른 Stevens의 지수함수모델은 그림1과 같다.

$$\psi = k(\phi - \phi_0)^n$$

Nielsen 등은 열 자극에 의해 유발된 통증을 VAS로 측정하고 지수 법칙을 적용했다[2]. 그의 연구에서 열 자극은 무작위로 제시되거나 강도를 증가시키며 제시되었다. 열 자극이 무작위로 제시된 경우 통증 강도에 대한 지수는 4.95, 불쾌감에 대한 지수는 5.67이었고, 강도를 증가시키며 제시된 경우 통증 강도에 대한 지수는 9.04, 불쾌감에 대한 지수는 9.80이었다.

다른 연구에서 Price와 그의 동료들은 통증 강도에 대한 지수가 3.3에서 4.2 범위를, 불쾌감에 대한 지수는 5.0에서 5.8의 범위를 가진다고 보고했다[3].

하지만 VAS는 피실험자로부터 직접 응답을 받아야 한다는 제약이 있기 때문에 실험에 어려움이 따른다. 따라서, 이 연구에서는, VAS를 사용하지 않고, fNIRS 신호와 딥러닝 방법론을 사용하여 통증 강도를 추정하고, Stevens가 제시한 power law에서 지수를 찾고자 한다.

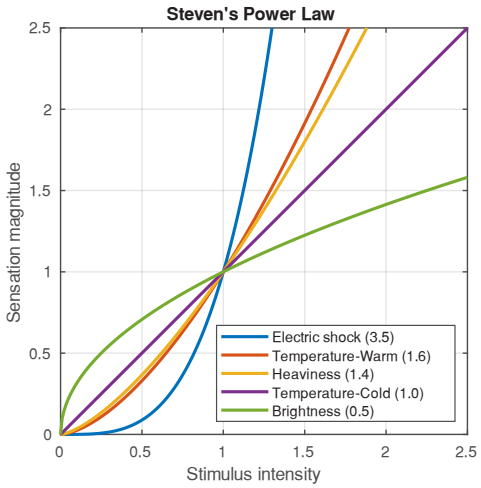


그림 1. 자극 종류에 따른 Stevens의 지수함수모델

2.연구 방법

이를 위해, 20명의 피실험자를 대상으로 정량적감각검사(QST, Quantitative Sensory Testing)를 진행했다. 피실험자는 온도 자극 제시 장치에 손바닥을 대고, 온도자극제시장치는 32℃의 온도(baseline 온도)를 유지하도록 설정되었다. 실험이 시작되면 온도자극제시장치는 1℃/초의 속도로 온도를 상승시키고, 피실험자가 특정 감각 상태가 되어 버튼을 누르면 온도자극제시장치는 -1℃/초의 속도로 온도를 내려 다시 32℃를 유지하도록 설정되었다. 위 실험을 통해 통증온도와 통증한계온도를 측정하였다. 통증온도 (Pain Threshold Temperature)는 피실험자가 통증을 느끼기 시작한 때에 버튼을 누른 경우 측정된 최대온도이고, 통증한계온도(Pain Tolerance Temperature)는 피실험자가

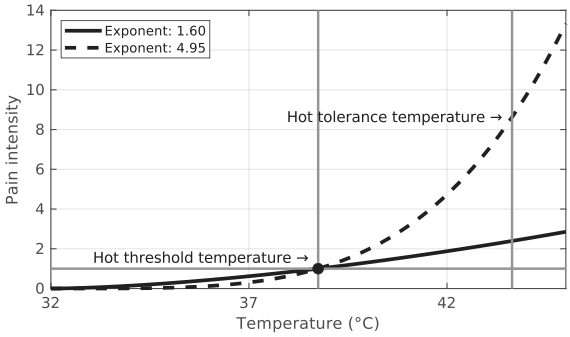


그림 2. 온도와 추정된 통증강도의 관계

통증을 더 이상 참기 어려울 때에 버튼을 누른 경우 측정된 최대온도이다. 통증온도와 통증한계온도를 측정하기 위한 실험은 각각 3회씩 시행되었으며 통증온도 측정 실험이 먼저 진행되었다. 측정된 통증온도와 통증한계온도를 바탕으로 통증강도의 배수(scale)를 조정하였다 (그림2).

QST 실험을 진행하는 동안 fNIRS 신호가 측정되었으며, fNIRS 신호는 Foire-3000 (Shimadzu Corporation)에 의해 측정되었다. 파장 780 nm, 805 nm, and 830 nm의 적외선이 사용되었다. 측정된 fNIRS 신호의 채널 수는 51개이다.

우리는 LSTM 기반 딥러닝 모델이 측정된 fNIRS신호로부터 추정된 통증강도를 예측하도록 훈련시켰다. 사용된 LSTM 모델은 그림3과 같다. 예측 결과는 상관계수로 평가되었으며, 통증강도 추정에 사용된 지수에 따라 딥러닝 예측 결과의 성능이 달라짐을 확인했다. 우리는 통증강도 추정에 사용되는 지수가 적절할수록 딥러닝 예측 결과의 성능이 상승할 것으로 가정하고, 지수와 딥러닝 예측 성능과의 관계를 조사하였다.

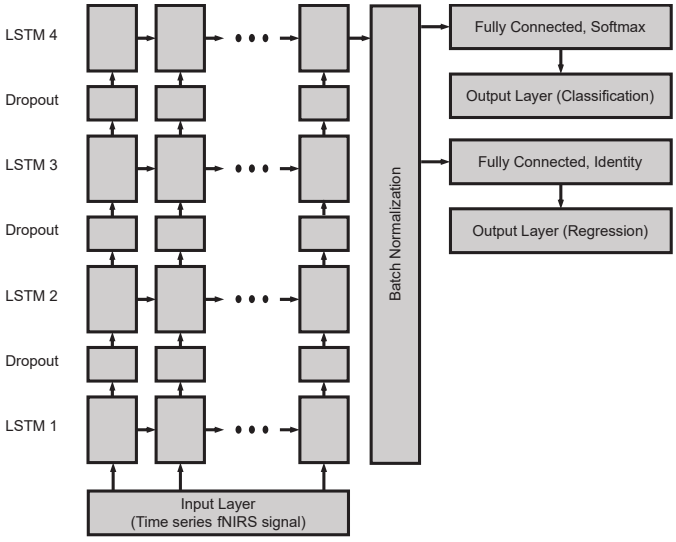


그림 4. LSTM 기반 딥러닝 모델 도식

3. 연구 결과

지수에 따른 딥러닝 예측 성능은 그림3에서 볼 수 있다. 상관계수는 지수가 4.4일 때 최대치인 0.64가 되고, 지수가 3.6에서 5 사이일 때 딥러닝이 높은 성능으로 통증 강도를 예측하는 것으로 보인다. 이는 지수가 3.6에서 5 사이일 때 딥러닝 모델이 해당 통증 강도를 가장 잘 추정한다는 것을 뜻한다. 딥러닝 모델은 fNIRS신호에 기반하여 통증 강도를 예측하므로, 뇌혈류량에 포함된 통증 강도의 정보는 지수가

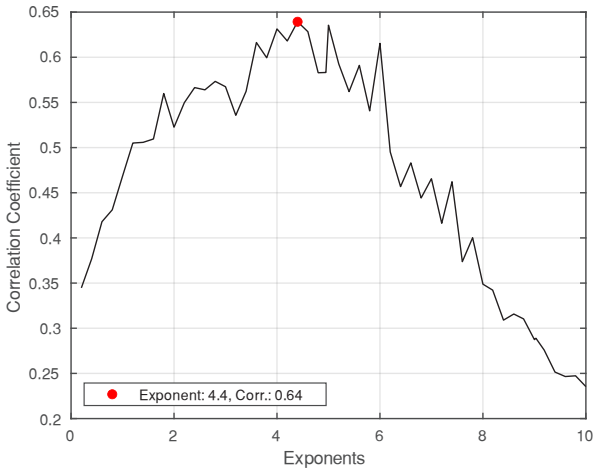


그림 3. 지수에 따른 딥러닝 예측 성능

3.6에서 5 사이인 지수함수모델과 가장 부합한다는 것으로 해석할 수 있다. 이 결과는 Price가 보고한 통증강도의 지수 범위인 3.3에서 4.2와 다소간의 오차를 고려하면 유사한 것으로 보인다. 또한 Nielsen이 보고한 지수들 중 온도 자극을 무작위로 제시한 경우 통증강도의 지수인 4.95와 유사하한 것으로 보인다.

이 연구는 제시된 연구방법을 통해 VAS를 별도로 측정하지 않고 지수함수모델의 열통증의 지수를 측정하였다. 추후에는 제시된 연구방법을 다른 통증에도 적용하여 지수함수모델을 추정할 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the Institute for Information & Communications Technology Planning & Evaluation (IITP) grant funded by the Korean government (No. 2017-0-00451; Development of BCI-based Brain and Cognitive Computing Technology for Recognizing User's Intentions using Deep Learning), the DGIST R&D Program of the Ministry of Science and ICT of Korea (21-IT-03), and the '2021 Joint Research Project of Institutes of Science and Technology.

5.참고 문헌

[1] S. S. Stevens, "To Honor Fechner and Repeal His Law," *Science (1979)*, vol. 133, no. 3446, pp. 80–86, 1961.

[2] C. S. Nielsen, D. D. Price, O. Vassend, A. Stubhaug, and J. R. Harris, "Characterizing individual differences in heat-pain sensitivity," *Pain*, vol. 119, no. 1–3, pp. 65–74, Dec. 2005, DOI: 10.1016/J.PAIN.2005.09.018.

[3] D. D. Price, J. G. McHaffie, and M. A. Larson, "Spatial summation of heat-induced pain: influence of stimulus area and spatial separation of stimuli on perceived pain sensation intensity and unpleasantness," *https://doi.org/10.1152/jn.1989.62.6.1270*, vol. 62, no. 6, pp. 1270–1279, 1989, DOI: 10.1152/JN.1989.62.6.1270.

P-054

시간적 간섭 현상을 이용한 경두개 자기자극술

문정주[1], 제정면[2], 엄경식[2*]
부산대학교 전기전자공학과[1]
부산대학교 전자공학과[2]

Transcranial magnetic stimulation using temporal interference

Jeongju Moon[1], Jeongmyeon Je[2], Kyungsik Eom[2*]
[1]Department of Electrical Electronics, Pusan National University, Pusan, Korea
[2]Department of Electronic Engineering, Pusan National University, Pusan, Korea
[*]kseom@pusan.ac.kr

Abstract

Transcranial Magnetic Stimulation(TMS) has been proposed as a non-invasive stimulation, as it can overcome the disadvantage of being invasive due to its excellent bio-permeability. However, TMS has shown a limited trade-off between spatial resolution and penetration depth. Through simulation study using Python, NEURON, and MATLAB, we introduce a novel TMS technique using temporal interference(TI) that can stimulate deep tissue with high spatial resolution. TI of the electric field induced by the magnetic field produces an amplitude-modulated signal, which can successfully stimulate nerves with high spatial resolution and deep penetration depth by a nerve-specific characterization low-pass filter(LPF). A simulation study of TI-TMS with a high-frequency signal with a carrier frequency of 2kHz and a beat frequency of 5Hz evoked four types of neural response and showed lower action potential thresholds than TMS without TI.

1. 연구 배경

신경자극 기술은 운동장애부터, 감각기관의 기능 손실에 이르는 다양한 신경질환뿐 아니라 우울장애 환자와 극심한 고통을 겪는 환자의 치료에 널리 사용되고 있다. 종래에는 신경 자극 기술로 침습적 방법이 널리 사용되어 왔으나, 침습성으로 인한 위험, 유지 보수 및 자극위치 조정의 어려움 등의 본질적인 문제로 인하여 근래 들어 빛, 초음파, 자기장 등, 다양한 에너지를 활용한 비침습적 신경 자극 기법이 새로이 연구되고 있다.

이러한 비침습적 신경 자극 기법 중 경두개 자기자극술은 생체 투과율이 우수한 자기장을 사용하여 뇌 신경조직을 비침습적으로 자극하는 데 이용되며, 이러한 비침습적 신경자극능력은 신경자극에 있어서 비용과 복잡성을 극적으로 줄일 수 있다. 그러나 현재 널리 사용중인 경두개 자기자극술은 최고 공간 분해능이 1cm 미만으로 일반적인 신경 체세포 크기(~1um)보다 약 10^3배 커서 개별 신경세포를 자극하기 어렵고 코일의 구조를 조절하여 공간 분해능을 향상시키게 되면 투과성이 낮아져 자극이 침투하는 깊이가 감소하는 문제로 인해 기존의 침습적 신경 자극 방법을 대체하기 어려운 상황에 놓여있다.

하지만, 최근 연구는 neural membrane의 low pass filtering 특성이 신경의 비침습적 자극을 가능하게 하는데 영향을 끼치며 ion channel dynamcis의 비선형적 특성이 시간적 간섭 현상을 이용한 신경 자극을 가능하게 한다고 제시한다. 시간적 간섭 현상을 이용하면 공간 분해능을 향상시킬 수 있으며 자극이 침투하는 깊이도 조절이 가능하다[1].

본 논문에서는 Python, NEURON, Matlab을 사용하여 자기장으로 인해 유도되는 전기장의 시간적 간섭 현상을 이용한 신경세포 자극 시뮬레이션을 디자인했다. 2kHz의 carrier frequency와 5Hz의 beat frequency를 갖는 고주파 신호를 이용하여 신경을 자극할 때 크게 4가지 신경세포의 반응을 확인할 수 있었으며 시간적 간섭 현상이 발생하는 경우가 발생하지 않는 경우에 비해 신경세포의 반응이 발생하는 threshold value가 더 낮은 것을 확인하였다.

2.연구 방법

본 논문에서 사용된 시뮬레이션 코드는 앞서 공개된 compartment 모델과 시간적 간섭현상을 이용한 자극 시뮬레이션 코드 및 자기자극 시뮬레이션 코드를 수정하여 작성되었다[1][2].

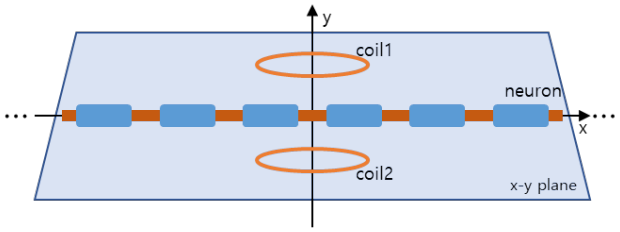


그림 1. 시뮬레이션 실험 환경

그림1은 실험 환경을 보여준다. 100mm × 10mm 크기의 x-y 평면의 x축에 평행한 방향으로 100개의 Node of Ranvier로 구성된 뉴런이 존재하고 반지름이 20mm이며 감은 횟수가 30번인 원형코일은 중심이 (0, 0, +10mm)와 (0, 0, -10mm)에 일치하고 x-y평면에 평행하도록 위치해있다.

시간적 간섭현상을 관찰할 때, 첫번째 코일에 2kHz의 사인파 신호를 인가하고 두번째 코일에 2.005kHz의 사인파 신호를 인가하였다. 시간적 간섭현상이 없는 경우를 관찰할 때 첫번째 코일과 두번째 코일 모두 2kHz의 사인파 신호를 인가하였다.

이 때 원형코일에서 발생하는 자기장으로부터 유도되는 전기장은 다음과 같다:

$$E = -\frac{\partial I}{\partial t}\frac{\mu N}{\pi k}\left(\frac{r}{x}\right)^{\frac{1}{2}}\left[K(m)\left(1-\frac{1}{2}k^2\right)-E(m)\right]\hat{\theta} \qquad \text{Eq. 1}$$

이 값을 계산하기 위해 시간과 관련된 항 $\frac{\partial I}{\partial t}$을 제외한 나머지 부분을 Matlab을 이용하여 수치계산을 수행하였다.

이 전기장으로부터 compartment 모델에 흐르는 전류를 계산한다. 이 때 앞선 연구 결과들이 신경세포 자극시 axial

field에 비해 transverse field의 영향이 훨씬 적다는 것을 보여주기 때문에 compartment 모델에 수직인 방향의 field는 계산 시 무시하였다[3].

compartment 모델의에 흐르는 axial current는 다음 방정식을 이용하여 계산된다:

$$\widetilde{I_a} = \frac{\overrightarrow{E} \cdot \hat{a}}{r_a} \qquad \text{Eq. 2}$$

이 때 $\widetilde{I_a}$는 axial current, $\vec{E}$는 자기장으로부터 유도되는 전기장, $\hat{a}$는 aixal 방향의 단위벡터, r_a는 단위길이당 axial 방향의 저항이다.

compartment 모델에서의 membrane current는 다음 방정식을 이용하여 계산된다:

$$\tilde{\imath}_m = -\frac{\partial \widetilde{I_a}}{\partial a} \qquad \text{Eq. 3}$$

여기서 $\tilde{\imath}_m$은 membrane current이다.

컴퓨터를 이용한 수치계산을 하기위해 미분방정식(Eq2)은 다음의 차분방정식으로 근사하였다:

$$\tilde{\imath}_m = \frac{\Delta I_a}{\Delta a} \qquad \text{Eq. 4}$$

코일에 전류는 900ms동안 인가해 주었으며 고주파수 자극의 문제점인 conduction block의 발생여부를 확인하기 위해 test pulse를 0번째 Node of Ranvier에 인가한 후 100번째 Node of Ranvier에서 action potential의 전파여부를 확인하였다.

시간적 간섭을 이용한 자극에서 많이 사용되는 carrier frequency 2kHz와 beat frequency 5Hz를 각각 carrier frequency와 beat frequency로 사용하였다. y=0에 신경세포를 위치시키고 코일에 흐르는 전류세기는 3kA부터 20kA까지 0.1kA 단위로 증가시켜가며 신경세포의 반응을 확인하였다.

3. 연구 결과

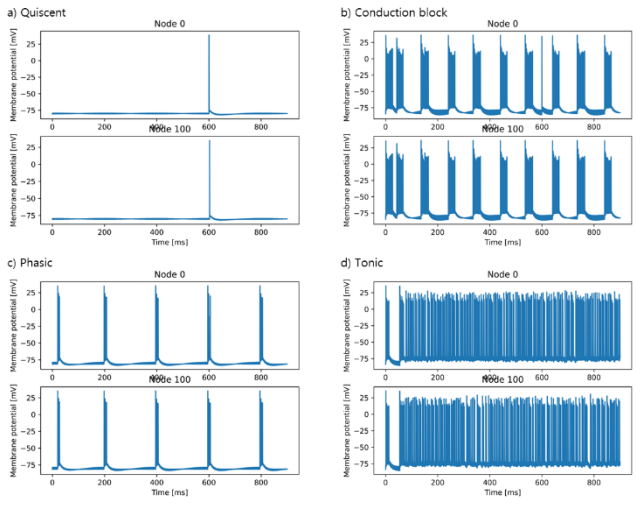


그림 2. 자극 세기에 따른 신경세포의 반응

시간적 간섭이 있는 자기장 신호와 시간적 간섭이 없는 자기장 신호를 이용하여 신경을 자극하는 경우 신경세포의 반응은 그림2에서와 같이 크게 4 가지로 구분할 수 있으며 왼쪽 위 그래프부터 순서대로 a) Quiescent, b) Conduction block, c) Phasic, d) Tonic이다.

Quiescent 반응은 자극세기가 threshold value보다 낮아 신경세포에서 어떠한 event도 발생하지 않는것이며 Conduction block 반응은 주로 고주파수의 자극에서 발생하는 현상으로 action potential이 신경세포내에서 전파되지 못하는 경우이다. Phasic 반응은 일정한 주기를 가지고 action potential이 발생하는 반응이며 Tonic 반응의 경우 신경세포가 지속적으로 activation되는 반응이다.

그림3은 시간적 간섭 현상을 이용하였을 경우와 이용하지

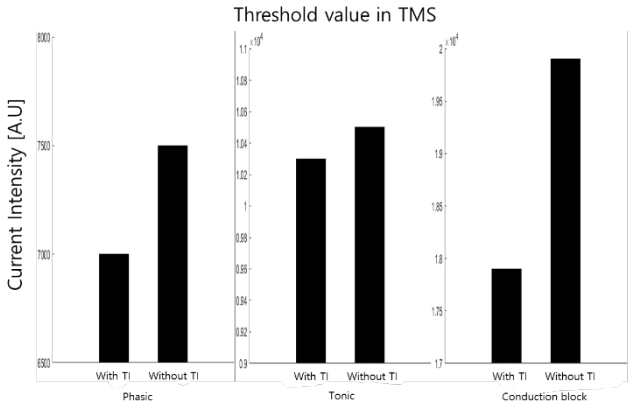


그림 3. Threshold value in TMS with or without TI

않았을 경우 신경세포의 반응이 나타나는 threshold value를 나타낸 것이다. 그림3에서 볼 수 있듯이 시간적 간섭 현상을 이용하였을 경우 그렇지 않은 경우에 비해 threshold value가 더 낮은 것을 알 수 있다. 따라서 시간적 간섭현상을 이용할 때 더 낮은 에너지를 이용하여 신경을 자극할 수 있으며 이는 에너지 효율을 기존의 경두개 자기자극술에 비해 향상시킬 수 있는 가능성을 나타낸다.

자기장을 이용하여 신경을 자극할 경우 주파수를 증가시킴에 따라 유도되는 전기장의 세기는 커지므로 추후 연구에서 다양한 carrier frequency와 beat frequency에 대해 시뮬레이션을 진행하면 경두개 자기자극술의 목적에 따라 carrier frequency, beat frequency, 코일에 흐르는 전류세기 및 공간 분해능을 최적화할 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

This work was supported by National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (2022R1C1C1010505) and by BK21PLUS, Creative Human Resource Education and Research Programs for ICT Convergence in the 4th Industry Revolution

5.참고 문헌

[1] Ehsan Mirzakhalili, Beatrice Barra, Macro Capogrosso, and Scott F. Lempka, “Biophysics of Temporal Interference Stimulation”, Cell Systems 11, 557-572, 2020

[2] Tamar Pashut, Shuki Wolfus, Alex Friedman, Michal Lavidor, Izhar Bar-Gad, Yosef Yeshurun, Alon Korngreen, "Mechanisms of magnetic stimulation of central nervous system neurons", *PLOS Computational Biology,* Vol 7. Issue. 3, e1002022, 2011

[3] J. P. Reilly, "Peripheral nerve stimulation by induced electric currents: Exposure to time-varying magnetic fields", *Medical & Biological Engineering & Computing 27, p101-110*, 1989

P-055

딥러닝을 이용한 알츠하이머병의 중증도 분류

장현진[1], 장세현[2], 곽정환[3], 김병채[4], 이장재[5], 최규영[5], 이건호[5,6,7] 전성찬[2], 안상태[1,8]

경북대학교 전자전기공학부[1], 광주과학기술원 전자전기컴퓨터공학부[2], 한국교통대학교 소프트웨어학과[3], 전남대학교 의과대학[4], 광주 알츠하이머 치매 코호트 연구센터[5], 조선대학교 의과학과[6], 한국뇌연구원[7], 경북대학교 전자공학부[8]

Classification of Severity in Alzheimer's Disease using Deep Learning

Hyeonjin Jang[1], Sehyeon Jang[2], Jeonghwan Gwak[3], Byeong C. Kim[4], Jang Jae Lee[5], Kyu Yeong Choi[5], Kun Ho Lee[5,6,7], Sung Chan Jun[2], Santae Ahn[1,8*]

[1]School of Electronic and Electrical Engineering, Kyungpook National University, Daegu, South Korea,
[2]School of Electrical Engineering and Computer Science, Gwangju Institute of Science and Technology, Gwangju, South Korea
[3]Department of Software, Korea National University of Transportation, Chungju, South Korea
[4]Department of Neurology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, South Korea
[5]Gwangju Alzheimer's & Related Dementia Cohort Research Center, Chosun University, Gwangju, South Korea
[6]Department of Biomedical Science, Chosun University, Gwangju, South Korea
[7]Korea Brain Research Institute, Daegu, South Korea
[8]School of Electronics Engineering, Kyungpook National University, Daegu, South Korea
[*]stahn@knu.ac.kr

Abstract

Today, the population of Alzheimer's is rapidly increasing as the aging population around the world has emerged as a major social problem. In order to diagnose Alzheimer's Disease, the social burden is increasing due to the diagnosis of experts and high costs. In this paper, we investigated classification of the severity in Alzheimer's Disease by measuring electroencephalography of subjects performing a visual oddball cognitive task using deep learning. We found that classification acuuracy of 60% between normal controls and subjects with prodromal AD. Our findings indicate that there is a possibility of classifying the severity of Alzheimer's Disease using deep learning.

1. 연구 배경

최근 전세계적으로 인구 고령화가 큰 사회적 문제로 대두되고 있다. 세계 보건 기구에 따르면 2050년에는 알츠하이머병(Alzheimer's Disease; AD) 인구가 약 1억 1500만명으로 급증하는 것으로 예상된다. 알츠하이머병를 진단하기 위해서는 전문가의 진단과 많은 비용이 발생하기에 사회적 부담이 증가하고 있다. 이를 해결하기 위해 본 연구에서는 딥러닝을 이용하여 시각 자극 인지 과제를 수행중인 피험자의 뇌파를 측정하여 알츠하이머병의 중증도를 분류하여 조기 진단을 가능하게 하고자 한다.

2.연구 방법

2.1 피험군 분류

우리는 총 171명의 피험자를 모집하여 실험을 진행하였으며, 본 연구에서는 분류별 10명의 피험자의 데이터를 분석하였다 [1]. 분류는 총 4종류로, 정상인지군(normal)과 증상 및 발병 전단계군(presymptomatic AD), 경도인지장애군(prodromal AD), 알츠하이머환자군(AD)으로 설정하였다. 모든 피험자는 전남대병원(광주)에서 신경과 전문의의 검진을 받고 AD진단을 위해 자기공명영상(MRI)과 아밀로이드양전자방출 단층촬영(PET)을 받았다. 참가자 전원은 본 실험에 대한 사전 동의를 광주과학기술원 생명윤리심의 위원회의 승인을 받아 제공하였으며 모든 실험은 관련 지침과 규정에 따라 수행 되었다.

2.2 데이터 측정 및 분석

뇌파(EEG) 데이터는 건식 32채널 무선 뇌파 시스템(g.Nautilus , g.tec GmbH, Schiedlberg, Austria)으로 500Hz의 샘플링 주파수로 측정하였다. 그림1은 인지 과제 실험 패러다임을 나타낸 것이다.

각 피험자는 목표자극(흰색 원)과 표준자극(빨간색 원)을 시각으로 구분하는 인지 과제 실험을 진행하였다. 자극은 500ms 동안 제시 되었으며 자극 간 간격은 150 – 200ms로 무작위로 설정되었다. 표준자극과 목표자극의 빈도는 3:1로 설정되었으며 피험자들은 목표 자극이 제시 되었을 때 버튼을 누르도록 지시 받았으며 한 회 실험 동안 100번의 자극이 제시되었다.

유의미한 차이를 확인하기 위해 측정된 피험자의 뇌파 데이터에 전처리 과정을 수행하였다. 0.5-50Hz의 대역필터를 통과하여 신호를 필터링 하였고 이 후 측정 장비에서 발생할 수도 있는 추가적인 간섭을 제거하기 위해 60Hz 노치 필터링을 진행하였다. 자극 제시 시점을 기준으로 하여

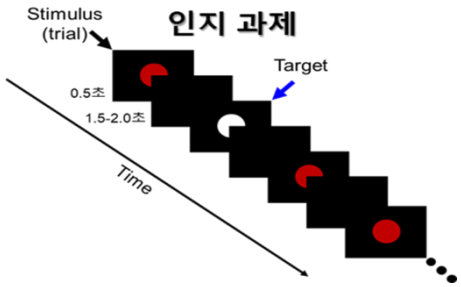


그림 1. 인지 과제 실험 패러다임

-200ms 부터 700ms 구간에 대해서 데이터 분할을 진행하였다.

2.3 EEGNet

본 연구에서는 뇌파 신호 기반 치매 진단 및 결과 분석을 위한 딥러닝 모델로 EEGNet[2]을 사용하였다.

EEGNet은 기존에 제안된 모델들 보다 경량화된 모델로 2D convolution filter를 통해 다양한 주파수 정보를 얻을 수

있으며 separable convolution을 통해 학습 파라미터도 줄이며 연산속도를 향상하였다.

모델 학습을 위해 optimizer는 adam을 사용하였으며, loss는 binary_crossentropy로 설정하였다. 최적의 모델 학습을 위해 epoch는 300으로 설정하였을 때 validation loss가 가장 낮은 모델의 파라미터를 저장하였다.

2.4 평가방법

모델 성능 평가를 위해 within-subject와 cross-subject 방법을 이용하여 모델을 검증하였다. within-subject란 모든 피험자의 데이터를 사용하여 학습/검증 데이터셋로 분리하여 검증 데이터셋에서 피험자의 특성 일부를 학습할 수 있다는 장점이 있다. 반면에, cross-subject는 피험자 개인별로 학습/검증 데이터셋으로 분리하여 피험자 간의 개인 특성이 크게 나타날 경우에 모델의 학습이 떨어질 수도 있다. 그림 2에 평가방법을 비교하여 나타내었다.

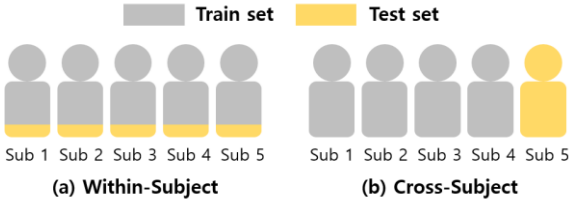


그림 2. 모델 검증 방법

3. 연구 결과 및 고찰

Train데이터셋과 Test 데이터셋은 전체 데이터의 60%, 40%로 구성하였으며, Test 데이터셋 중 50%는 Validation 데이터셋으로 사용하였다.

3.1 Within-subject

각 실험은 정상군(normal)과 비교를 통해 진행하였으며 총 5번의 실험 결과의 평균으로 분류정확도를 산출하였다. 그림 3은 정상군과 비교한 실험결과를 나타내었다. 대체로 분류 정확도가 높게 나온 것을 확인하였다. 먼저, 정상군과 증상 및 발병전단계군(presymptomatic AD)을 비교하였을 때 분류 정확도는 99.7%±0.14, 경도인지 장애군(prodromal AD)과 실험 하였을 때는 99.7%±0.12, 알츠하이머군(AD) 99.6%±0.23로 정상군에 대해 알츠하이머군과 비교하였을 때 실험결과가 가장 높게나온 것을 확인할 수 있었다.

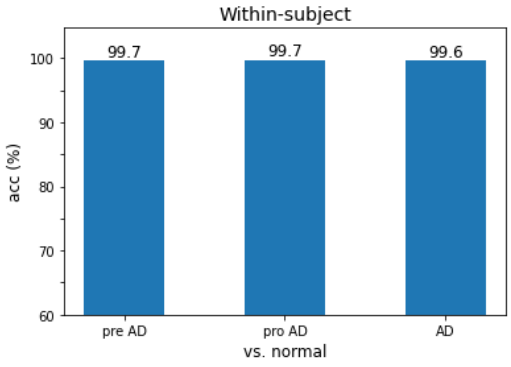


그림 3. Within-subject 실험의 분류 정확도

3.2 Cross-subject

Within-Subject와 달리 정확도가 높지 않은 것을 확인할 수 있었다. 정상군과 증상 및 발병 전단계군 45.35%±8.86, 경도인지장애군과 비교 시 59.95%±10.92, 알츠하이머군 53.25%±16.55로 증상 및 발병 전단계군과 비교하였을 때 정확도가 가장 낮은것으로 확인되었다.

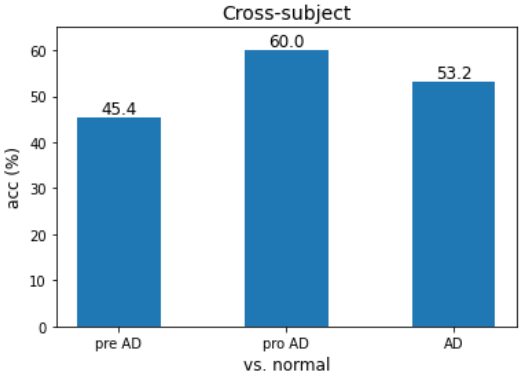


그림 4. Cross-subject 실험의 분류 정확도

3.3 고찰

본 연구에서는 인지 과제를 수행 중인 피험자의 뇌파 데이터를 기반으로 딥러닝 모델인 EEGNet을 이용하여 피험자의 알츠하이머 중증도를 분류하였다. 그 결과 Cross-subject의 실험 결과의 분류 정확도가 높지 않은 것으로 나타났는데, 이는 피험자 개인 별 데이터 특성이 차이가 분류 정확도에 영향을 미친것으로 생각된다. 이에 대해 향후 데이터 특성 간의 차이를 줄여 Cross-subject간 분류 정확도를 높이는 연구를 진행하고자 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(산업통상자원부)의 재원으로 한국산업기술진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임 (P0020536, 2022년 산업혁신인재성장지원(교육훈련)사업). This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2020R1G1A1099733). This study was also supported by the BK21 Four project funded by the Ministry of Education, Korea (4199990113966) and Brain Research Program through the NRF – Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2016M3C7A1905475).

5.참고 문헌

[1] Park, Jinhee, et al. "Individualized diagnosis of preclinical Alzheimer's Disease using deep neural networks." Expert Systems with Applications 210 (2022): 118511.

[2] Lawhern, Vernon J., et al. "EEGNet: a compact convolutional neural network for EEG-based brain–computer interfaces." Journal of neural engineering 15.5 (2018): 056013.

Atomic force microscopy activation of mechanosensitive ion channels in brain cells

Prashant Pendyala[1], Young-Eun Han[1], Soo-Jin Oh[1,*], Eui-Sung Yoon[1,2,*]
[1]Brain Science Institute, Korea Institute of Science and Technology, Korea
[2]Division of Nano & Information Technology, KIST School, Korea University of Science and Technology, Korea
[*]osj@kist.re.kr; esyoon@kist.re.kr

Abstract

Living organisms survive due the well-developed sensory systems such as for detecting light, odor, taste, sound and touch. Such sensory stems are linked coupled to ion channels. Among them, mechanosensitive ion channels (MIC's) in brain cells have an essential role in brain activity such as communication, conduction, and contraction. In this work, we study the force threshold for activation of MIC's when a cell is experiencing a poking-type stimulation. Limited experimental methods area available for quantitative evaluation of brain cell geometry and force threshold for the activation of MIC's. Here, we used atomic force microscopy to quantitatively measure the cell geometry and force threshold for the activation of mechanosensitive cation channels expressed in cortical astrocytes and radial glial cells.

1. Introduction

Mechanical properties of brain cells play key role in its development, physiology, and pathology, and contribute significantly to the transmission of mechanical signals by mediating the effects of physical stimuli on brain function. In particular, in glial cells such as astrocyte and radial glial cells, mechanosensing occurs thorough mechanosensitive cation channels.

Mechanosensitive ion channels (MIC's) are proteins in cell plasma membrane that open a conductance pore when experiencing a mechanical stress. They have an essential role in brain activity such as communication, conduction, and contraction. and is accompanied by calcium signaling [1].

Study of the mechanosensitive ion channels has substantial importance for treatment of neurological and psychiatric disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson;s disease, depression. It also helps in understanding how brain functions during memory, sensory, and cognitive processes.

Although potential mechanisms of activation of mechanosensitive ion channels have been suggested by many studies, precise nanoscale characterization type and magnitude of force useful for the characterization was lacking.

Atomic force microscopy (AFM) is a versatile technique able to probe and manipulate material at nano-metric size resolutions and pico-metric force resolution. It is increasingly being explored for in situ studies of biological material and phenomenon at high resolutions. Furthermore, AFM combined with a inverted fluorescence microscope and patch-clamp for electrophysiological reading is proving to be a valuable tool for rapid in situ characterization of fundamental cellular processes.

In this study, we measured the force threshold for the activation of mechanosensitive cation channels expressed in glial cells when the cells were mechanically stimulated by a poking-type stimulus. Indenting probe of an atomic force microscope (AFM) which is able to apply force with a resolution of few tens of pico-Newtons was used for the poking-type stimulation and the increase in intracellular calcium in response to the poking stimuli was simultaneously imaged using a inverted fluorescence microscope.

2.Experimental details

All the experimental procedures related to cell culture and sample preparation were performed according to our previously published methods [1]. Mainly we have used primarily cultured cortical astrocytes and radial glial cells from mouse brain for characterization of dominant mechanosensitive calcium ion channels.

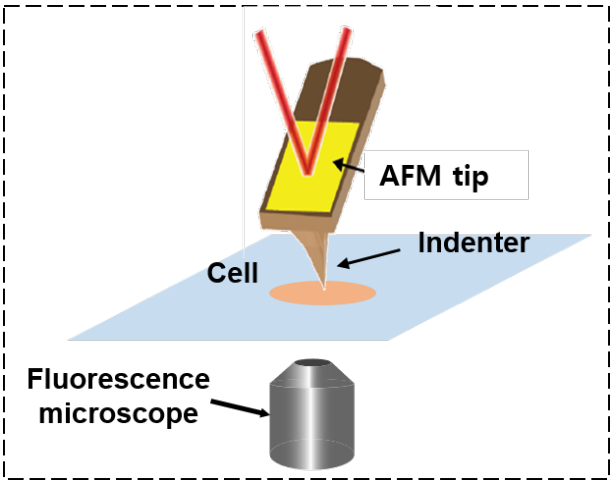


Figure 1. Schematic showing the experimental configuration of AFM probe indenting a brain cell.

For Calcium imaging, cells were incubated in 5 uM Fura-2AM (Theremo Fisher Scientific) mixed with 1mL of external solution containing 5uL of 20% pluronic acid for 40 min at room temperature. Intensity images of 510 nm were taken at 340 nm and 380 nm excitation wavelengths.

Atomic force microscopy experiments were performed using sharp probes (20 nm) of low cantilever stiffness (0.06 N/m). At first, probe was brought in contact with a cell with a minimal force in order to set the contact reference. Then the probe was indented into the cell at a predetermined force-rate until a set maximum force was reached. As the probe indented the cell, stimulation characteristics were observed using signal emitted from an intra-cellular ion-concentration fluorescence-indicator, captured using an inverted fluorescence microscope integrated to the AFM as shown in Figure 1.

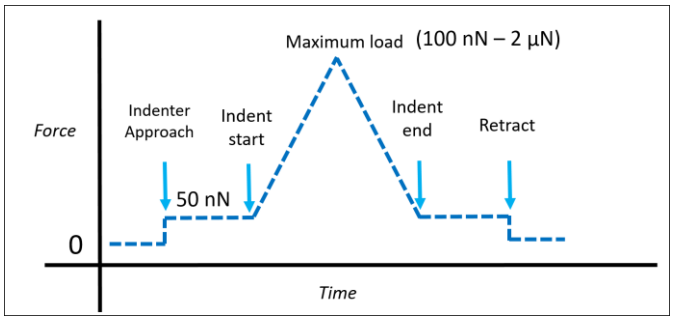


Figure 2. Indentation protocol used for the activation of mechanosensitive ion channel using AFM.

3. Results

At first, the cell geometry of cortical astrocytes and radial glial cells were characterized using tapping mode AFM and a sharp tip. The astrocyte cell size ranged from about 30 µm to more than 400 µm with aspect ratios ranging from 1 to 5. Similarly, size of the radial glial cells ranged from about 10 µm to 50 µm with aspect ratio ranging from 5 to 20. For both astrocyte and radial glial cells nuclear region was significantly elevated compared to the rest of the cell regions. The height of nuclear region ranged from about 2 µm to more than 8 µm. For the ion channel experiments, isolated astrocyte cells measuring more than 80 -100 µm and aspect ratio of about 2-4 were selected. Similarly, radial glial cells of size more than 100-200 µm with aspect ratios larger than about 4 were selected.

Indenting probe of an atomic force microscope (AFM) is suitable to explore fundamental mechanisms of bio-mechanical behavior of tissues and cells *in situ* and *in vivo*. Therefore, we explore the range of ion-channel stimulation force and its distribution for astrocytes and radial glial cells. Primarily, indentation mode of an AFM was used to mechanically poke the nuclear area of the cell using a sharp probe. In this mode, force was applied at the speed of 2nN/s upto a maximum load and then the probe was retrieved at a similar speed as shown in figure 2.

During poking, florescence imaging with an inverted microscope was used to detect the stimulation of mechanosensitive calcium channels in astrocytes and radial glial cells respectively. Specifically, ratiometric analysis using intensity profiles of nuclear area during excitation with 340 nm and 380 nm are obtaining the ratio of the corresponding intensity ratio (340/380) was used to identify the time point of ion channel excitation. Time analysis of such intensity profiles combined with indentation force protocol brought out the force threshold of activation of the ion channels.

Figure 3. shows the distribution of force for poking-induced activation of mechanosensitive calcium channel in astrocytes. We detected that the force needed for definitive cell stimulation was smaller than 100 nN. While the minimum force at which cell stimulation was detected was in the range of few tens of nano Newtons the minimum force threshold reported was as small as 2 nN.

In this study, the increase in intracellular calcium and the force threshold induced by poking-induced mechanical stimulation in cultured cortical astrocytes and radial glia were simultaneously measured. And the results showed that the poking force required for mechanosensitive cation channel activation is distributed over few tens of nanonewtons

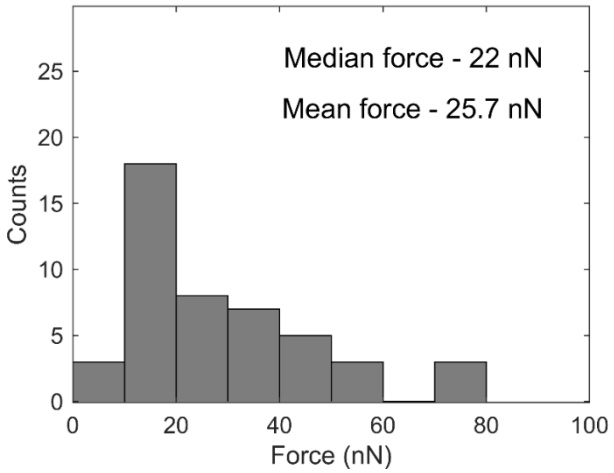


Figure 3. Force threshold distribution for the activation on mechanosensitive calcium channel in astrocytes.

4. Acknowledgements

This work supported by KIST Institutional Program [grant number 2E31502] and by the National Research Foundation of Korea (NRF) gran funded by the Korea Government (Ministry of Science and ICT) [grant number 2019R1A2C2003407 and 2018M3C7A1056897].

5.참고 문헌

[1] S. J. Oh, J. M. Lee, H. B. Kim, J. Lee, S. Han, J. Y. Bae, G. S. Hong, W. Koh, J. Kwon, E. S. Hwang, and D. H. Woo, 2019. Ultrasonic neuromodulation via astrocytic TRPA1. Current Biology, 29(20), pp.3386-3401.

P-057

배양접시 젖음성 기반 성상세포의 분리 및 활용

제갈 욱[1], 박은영[1], 고은민[1], 최원기[2], 임성갑[2], 신현정[1*]

한국과학기술원 기계공학과[1]

한국과학기술원 생명화학공학과[2]

Isolation and application of astrocytes based on culture plate wettability

Uk Jegal[1], Eunyoung Park[1], Eunmin Ko[1], Wongi Choi[2], Sung Gap Im[2] and Jennifer H. Shin[1*]

[1] Dept. of Mechanical Engineering, KAIST, Republic of Korea

[2] Dept. of Chemical & Biomolecular Engineering, KAIST, Republic of Korea

[*] j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

Different cells express different levels of cell-cell adhesions and cell-substrate adhesions depending on their specific functions and the tissues types. Among several glial cell types in the brain, astrocytes are known for their relatively strong cell-substrate adhesion, and astrocytes can be isolated using an orbital shaker by eliminating other glial cells with weaker cell-substrate adhesion. However, shaking may induce unintended activation of astrocytes due to flow-induced shear stress. This study demonstrates the process of isolating astrocytes without activating them by exploiting the cell adhesion characteristics of astrocytes on the wettability-controlled culture plates using iCVD (Chemical Vapor Deposition) technology.

1. 연구배경

세포 부착(cell adhesion)은 세포-기질 부착(cell-substrate adhesion)과 세포 간 부착(cell-cell adhesion)으로 분류된다. 대부분의 세포에는 세포-기질 부착이 존재하는데, 세포 간 부착의 경우에는 세포의 종류에 따라 존재하지 않을 수도 있다. 예를 들어, 뇌신경아교세포(glial cell) 중 성상세포(astrocyte)는 세포간 부착과 더불어 세포-기질 부착 모두가 존재하는 반면, 미세아교세포(microglia)에서는 오직 세포-기질 부착이 존재한다. 또한, 성상세포는 다른 신경아교세포들에 비해 상대적으로 강한 세포-기질 부착력을 가지고 있기 때문에, 다양한 신경아교세포 내에서 성상세포를 분리하기 위해, 일반적으로 회전 진탕기(orbital shaker)를 활용하여 세포-기질 부착력이 약한 다른 신경아교세포들을 10시간 이상 장시간 진탕을 통해 제거함으로써 성상세포를 분리하게 된다 [1]. 그러나 이 과정에서 진탕에 의한 유체 전단(fluid shear)의 자극으로 인해 성상세포가 의도치 않게 활성화될 수 있어, 기존 방법은 비활성 상태의 대조세포군을 확보하기 어렵다는 문제가 있다. 따라서, 물리적 자극에 의한 활성화 가능성을 최소화하여 대조세포군으로써 활용할 수 있는 성상세포를 분리할 수 있는 방법을 고안할 필요가 있다. 세포 배양접시는 세포의 부착을 용이하도록 하기 위해 화학적 처리가 되어있으며, 일반적으로 60° 정도의 표면의 젖음각 (contact angle)을 보인다. 하지만, 상대적으로 더 친수화가 되거나 소수화가 될 경우, 세포가 배양접시 표면에 잘 부착하지 못하는 것으로 알려져 있다 (그림 1). 한편, 배양접시 표면의 젖음성(wettability)은 iCVD(Initiated Chemical Vapor Deposition) 공정을 활용하여 조정이 가능하다 [2]. 선행연구에 따르면, CHMA(Cyclohexyl Methacrylate)라는 단량체를 활용하여 iCVD 공정을 통해 CHMA 동종 중합체(poly (cyclohexyl methacrylate), (pCHMA))를 배양접시 표면에 증착 시켰을 때, 표면의 접촉각이 80°가 되어 상대적으로 소수화가 되기 때문에, 세포간 부착에는 아무런 영향을 주지 않으면서 세포와 배양접시 표면과의 부착은 방지되는 상태로 세포를 배양할 수 있게 된다 [2].

이 연구는, pCHMA를 증착시킨 배양접시 표면에 세포간 부착이 존재하는 성상세포를 3차원으로 스페로이드화하여 신경아교 세포들을 분리시키는 선행연구 방법을 바탕으로 [2], 회전 진탕에 의해 유체전단 자극을 받으며 분리된 성상세포와의 활성화 양상을 비교함으로써, pCHMA가 증착된 접시에서 분리시킨 spheroidal astrocytes가 비활성 대조세포군으로써 활용될 수 있음을 보여준다. 또한, 이러한 분리 방법은 다른 세포들을 제거하는 진탕에 의한 성상세포 분리와는 달리, 바닥에 부착된 미세아교세포가 함께 배양된 상태에서 spheroidal astrocytes를 분리시킬 수 있다는 장점이 있다. 선행 연구들에 의하면, stroke과 같은 뇌질환의 경우, 독소인 Lipopolysaccharide(LPS)가 증가하게 되고 그로 인해 미세아교세포와 성상세포가 활성화되는데, 이 때 성상 세포의 활성화는 활성화된 미세아교세포의 영향을 받는다고 알려져 있다. 이와 관련하여 본 연구에서는, pCHMA가 증착된 배양접시로부터 분리된 spheroidal astrocytes와 미세 아교세포를 함께 배양할 수 있다는 장점을 활용하여, LPS 자극으로 인해 나타나는 미세아교세포에 의한 성상세포 활성화 양상이 어떻게 나타나는지 보여준다.

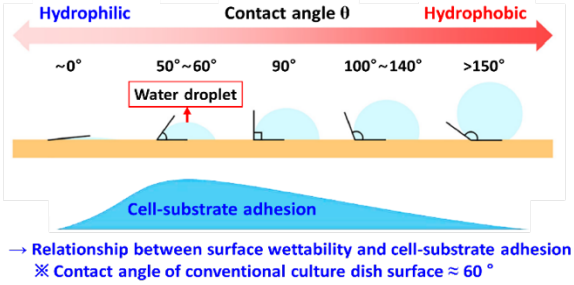


그림 1. 세포-기질 부착(cell-substrate adhesion)과 표면젖음성(wettability)과의 상관관계

2. 연구방법

회전 진탕기를 활용한 성상세포 분리의 경우, 생후 1~2일이 지난 쥐의

대뇌피질로부터 신경아교세포를 채취해야 한다. 이렇게 채취한 세포들은, DMEM 배양액에 10% FBS와 1% Penicillin-streptomycin을 추가한 배양액에서 37℃, 5% CO_2 조건에서 10~14일 간 Poly-D-lysine(PDL) coated T-75 flask에 배양한다. 마지막으로 회전 진탕기를 활용하여, 250 rpm 으로 18시간 동안 진탕함으로써, 세포-기질 부착력이 약한 다른 신경 아교세포들을 제거하고 성상세포를 분리한다 (그림 2(a)).

p(CHMA)가 증착된 배양접시 표면을 활용한 성상세포 분리의 경우, 마찬가지로 우선 생후 1~2일이 지난 쥐의 대뇌피질 로부터 신경아교세포를 채취해야 한다. 이렇게 채취한 세포들은, DMEM 배양액에 10% FBS와 1% Penicillin-streptomycin을 추가한 배양액에서 37℃, 5% CO_2 조건에서, 표면이 p(CHMA)로 증착된 배양접시 내에 배양한다. 배양을 시작한 이후로부터 3~4일차에서, 표면으로부터 세포 간 부착을 지닌 성상세포가 3차원 스페로이드화 되어 분리되는데, 4일차에서 분리되었던 스페로이드가 다시 표면에 부착할 수 있기 때문에, 이를 방지하기 위해 모든 세포를 새로운 배양접시에 같은 방식으로 배양함으로써 표면에 부착되었던 스페로이드를 다시 분리한다. p(CHMA)가 증착된 배양접시 표면으로부터 분리된 spheroidal astrocytes(그림 2(b))와 진탕을 통해 분리된 성상세포로부터, qRT-PCR을 활용하여 성상세포 활성화와 관계된 유전자 발현 양상을 확인한다.

또한, 이렇게 분리된 spheroidal astrocyte를 활용하여, 4일차에서 새로운 배양접시에 재배양할 때, 배양액 내 1ng/mL 농도의 LPS를 첨가한다. 특히 LPS를 자극할 때, spheroidal astrocyte를 microglia와 함께 자극하거나 그렇지 않은 경우로 나누어서 배양한다. 마지막 5일차가 되었을 때 LPS를 자극(24hr)한 경우와 자극하지 않은 경우에 대한 spheroidal astrocyte의 활성화 양상을 qRT-PCR을 통해 확인한다.

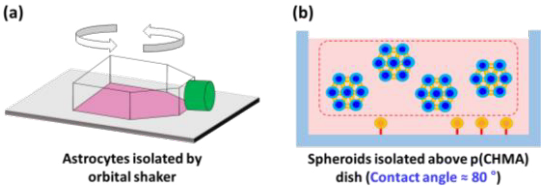


그림 2. (a) 회전진탕기를 활용(250rpm, 18hr)한 성상세포 분리, (b) pCHMA가 증착된 배양접시 표면을 활용한 성상세포 분리

3. 연구결과

pCHMA가 증착된 배양접시 표면으로부터, 배양을 시작한 이후 5일차일 때, 세포 간 부착이 없고 세포-기질 부착이 존재하는 미세아교세포는 배양접시 표면에 부착되어 있고, 세포 간 부착이 있는 성상세포는 스페로이드화 되어 표면으로부터 분리되어 배양됨을 확인하였다 (그림 3).

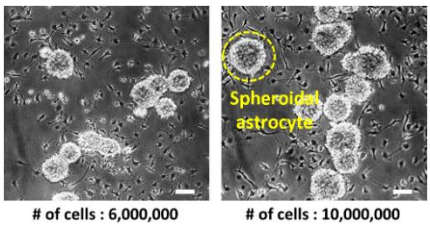


그림 3. pCHMA가 증착된 배양접시 표면 위의 성상세포가 포함된 3차원 스페로이드 (Scale bar : 150 μm)

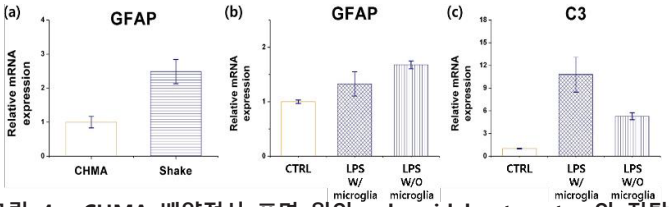


그림 4. pCHMA 배양접시 표면 위의 spheroidal astrocytes 와 진탕을 통해 분리된 성상세포에서의 (a) GFAP 에 대한 유전자 발현, 및 LPS 자극을 받지 않은 spheroidal astrocytes 와 LPS 자극(24hr)을 microglia 와 함께 받거나 그렇지 않은 spheroidal astrocytes 에서의 (b) GFAP 과 (c) C3 에 대한 유전자 발현 결과

배양 환경에 따른 성상세포의 활성화 정도를 확인하기 위하여, pCHMA와 진탕을 통해 분리된 성상세포에 대해 각각 유전자 분석을 수행했다. Glial fibrillary acidic protein(GFAP)은 활성화된 성상세포, 즉 반응성 성상세포에 대한 마커로써 널리 사용된다. 진탕을 통해 분리시킨 성상세포와 비교했을 때, pCHMA가 증착된 배양접시로부터 3차원 스페로이드화 되어 분리된 성상세포에서, GFAP 발현이 상대적으로 2배 이상 낮게 나타났음을 확인하였다 (그림 4(a)). 이는 물리적 자극을 최소화하여, 성상세포를 분리하고자 했던 실험 목적에 맞는 긍정적인 결과로 볼 수 있다. 한편, 선행연구들에 따르면, stroke과 같은 뇌질환 발병 시, 독소인 LPS가 증가하고, 이로 인해 신경아교세포와 성상세포가 활성화되는 것으로 알려져 있다. 이 때 활성화된 미세아교세포로부터 분비되는 다양한 생화학적 물질은 성상세포를 반응성 성상세포(A1 성상세포)로 유도하는 것으로 알려져 있다. 이러한 선행연구 내용을 바탕으로, LPS로 오직 성상세포를 자극한 경우에 비해 성상세포와 미세아교세포를 함께 자극했을 때 상대적으로 A1 성상세포에 대한 발현이 높게 나타날 것임을 예상할 수 있는데, A1 성상세포에 대한 마커인 C3의 발현이 미세 아교세포와 함께 자극했을 때 현저히 높게 발현되는 것을 실제로 확인할 수 있다 (그림 4(c)). 또한, LPS의 자극을 받지 않은 spheroidal astrocyte에 비해 LPS 자극을 받은 경우에서 GFAP과 C3 발현 모두 높게 발현되는 것을 확인할 수 있었다 (그림 4(b), 4(c)).

이러한 연구 결과들은, pCHMA가 증착된 배양접시를 활용함으로써, 물리적 자극에 의한 성상세포의 활성화 가능성을 최소화하여 성상세포를 분리할 수 있음을 보여주고, 비활성 상태의 대조 세포군으로써 실제 실험에 활용할 수 있음을 보여준다. 따라서, 해당 연구 내용은 성상세포에 대한 비활성 상태의 대조 세포군을 확보하여 실제 실험에 적용하는데 용이하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

This research was supported by the Basic Research Program through the National Research Foundation of Korea(NRF) funded by the MSIT(NRF-2021R1A4A1031198).

5. 참고문헌

1. Hu, Y., et al. (2021). "Matrix stiffness changes affect astrocyte phenotype in an in vitro injury model." NPG Asia Materials **13**(1).
2. Park, E., et al. (2022). "Wettability-Based Cell Sorting: Exploring Label-Free Isolation Strategy for Mixed Primary Glial Cell Population." Advanced Materials Interfaces **9**(22).

P-058

모티브 유효성 확인을 위한 네트워크 버스트 시뮬레이션과 유사도의 변화

이형섭[1*], 남윤기[1]

한국과학기술원 바이오및뇌공학과[1]

Network burst simulation and their similarity change for motif validation

Hyungsub Lee[1*], Yoonkey Nam[1]

Department of Bio and Brain Engineering, KAIST, Korea

*mrmirocu@kaist.ac.kr

Abstract

Network burst is one of the types of neural signals which have been paid attention by many researchers because they are known to represent the functional properties of the neuronal network. Several studies have developed ways to find motifs, which are patterns of repetitive network bursts. The similarity using the activation matrix is a representative measurement for calculating the distance between network bursts, and motif finding is possible with the result of clustering and the distance between the network bursts. However, statistical validation of the motif is still required. In this study, network bursts were simulated for the motif validation, and the range of similarity between network bursts was investigated according to ISI, spike precision, and threshold.

1. 연구 배경

Network burst는 in-vitro neuronal network에서 발생하는 대표적인 activity의 형태로, neuronal network의 기능적인 특징을 나타내고 있다고 알려져 많은 관심을 받고 있다. Network burst는 모티프라고 불리는 반복되어 나타나는 패턴을 가지고 있다고 알려져 있으며, 모티프의 다양성과 같은 특징은 neuronal network의 기능적 평가 지표로 사용되어 왔다. 여러 연구들에서 spike train으로부터 motif를 찾기 위해서 pattern matching[1]이나 activation matrix[2]와 같은 방법 이용해왔다.

Activation matrix의 각 element A(i, j)는 burst에 나타나는 spike들 중에서 channel i, j에서 나타난 첫 spike 사이의 시간 차이 t_i - t_j를 나타내고 있다. Network burst 별로 만들어진 actvation matrix 사이의 차를 계산하고 threshold보다 낮은 element의 비율로 두 network burst사이의 유사도를 계산한다. 이후 유사도를 이용해서 hierarchical clustering을 진행하고, 일정한 크기를 가지는 burst group중에서 inner mean similarity가 가장 높은 group을 motif로 정한다.

이렇게 찾은 motif의 경우 inner mean similarity의 값이 높을 수도 있고 낮을 수도 있는데, motif가 실제로 반복적으로 나타나는 유효한 패턴인지 아닌지를 판단하는 것은 어려운 일이다. Neuronal network에서 발생한 network burst를 이루는 spike 사이의 inter-spike interval (ISI), temporal precision, 그리고 similarity를 위한 threshold에 따라서 similarity의 분포가 달라지기 때문이다. 따라서 motif의 유효성을 판단하기 위한 통계적인 접근이 필요하다. 이 연구에서는 추정된 motif의 유효성 판단의 기준을 정하기 위해서 network burst pattern을 simulation하여 ISI, spike precision, threshold에 따른 network burst 사이의 similarity의 변화를 알아보았다. Mean similarity의 분포를 통해서 motif의 유효한 범위를 설정하고, motif validation 방법을 개발하였다.

2.연구 방법

Network burst simulation을 위해서 ISI, spike precision, threshold 총 3가지의 parameter를 설정해 주었다. ISI는 spike사이의 간격, spike precision은 반복적으로 생성되는 network burst안에서 spike의 위치의 정확도, threshold는 similarity 계산에서 점수를 주는 기준이 된다.

총 10개의 channel에서 나오는 4개의 패턴을 우선 만들었다. 1번부터 10번까지의 channel의 순서가 서로 다른 4개의 패턴을 우선 생성하고, 첫번째 spike의 시간을 0으로 이후의 spike들의 시간을 설정한 ISI에 따라서 정해준다. 이후 평균은 0이고 표준편차는 설정한 spike precision에 따르는 표준분포를 따르는 random variable을 스파이크들에 더 해주는 것으로 network burst를 생성해준다. 각 패턴마다 20개의 network burst를 생성해주어 총 80개의 network burst를 생성해주었다.

simulation된 network burst사이의 similarity를 계산하고 hierarchical clustering을 진행하여 원래 의도했던 pattern대로 network burst가 잘 구분이 되는지를 확인해보았다. 이후 pattern 내부의 similarity와 다른 pattern에 포함된 network burst끼리의 simiarlity의 분포를 알아보고 이를 바탕으로 motif validation의 기준을 정하였다.

3. 연구 결과

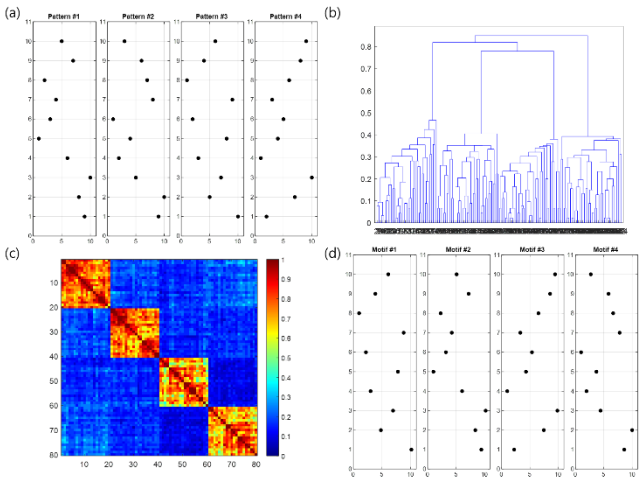


그림 1. 생성된 pattern, clustering결과, reconstruct한 motif

순서가 서로 다른 4개의 패턴을 만들고 (그림 1 (a)), 해당하는 network burst 80개의 hierarchical clustering을 진행하였다. ISI는 8 msec, spike precision은 5 msec, threshold는 10 msec인 조건에서 simulation된 network burst들이 원래의 pattern대로 clustering이 잘 되는 것을 확인할 수 있었다. (그림 1 (b, c)) 이후 cluster내부의 network burst들의 평균을 통해서 motif reconstruction을 해본 결과, 원래의 pattern 4개가 잘 나오는 것을 확인 할 수 있었다.

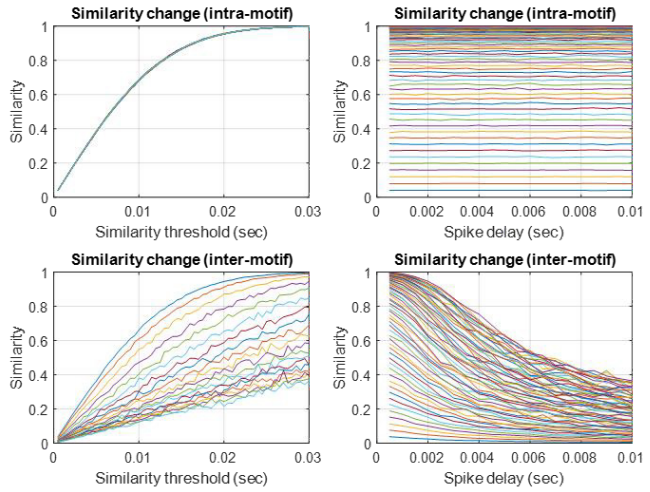


그림 2. Threshold, ISI에 따른 similarity의 변화. (spike precision은 5 msec)

Spike precsion이 5 msec로 정해진 상태에서 ISI와 threshold를 바꿨을 때, simiarlity의 변화를 살펴보았다. ISI는 motif의 inner mean similarity에 영향을 주지 않았지만, threshold는 커짐에 따라서 simialrity가 커졌다. (그림 2 위 줄) 반면에 서로 다른 motif에 포함된 network burst들 사이의 similarity는 ISI가 커짐에 따라서 감소하는 모습을 보이고 있었다. (그림 2 아래 줄) 서로 다른 pattern을 구분하기 위해서는 ISI가 더 클수록 유리하다는 것을 알 수 있었다.

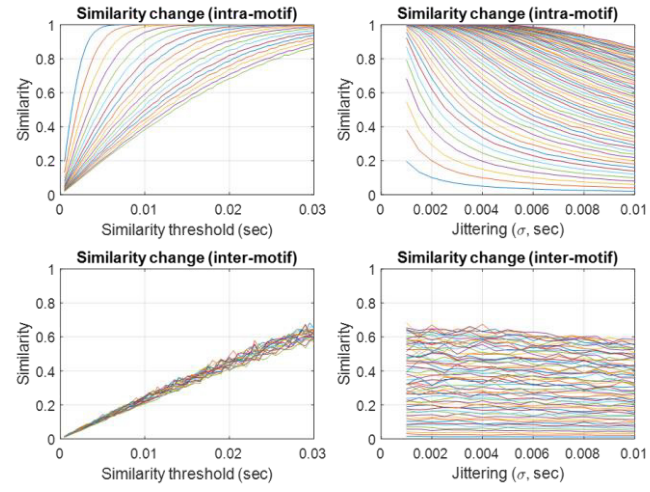


그림 3. Threshold, spike precision에 따른 similarity의 변화 (ISI는 5 msec)

ISI가 5 msec로 정해진 상태에서 spike precision과 threshold가 바뀔 때, spike precision이 커질수록 (spike의 위치가 부정확해질 수록) similarity는 intra- 또는 inter-motif mean similarity의 경우 모두 감소하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2021R1A2B5B03001764)

5.참고 문헌

[1] Sun JJ, Kilb W, Luhmann HJ. Self-organization of repetitive spike patterns in developing neuronal networks in vitro. Eur J Neurosci. 2010 Oct;32(8):1289-99. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07383.x. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20846326.

[2] Raichman N, Ben-Jacob E. Identifying repeating motifs in the activation of synchronized bursts in cultured neuronal networks. J Neurosci Methods. 2008 May 15;170(1):96-110. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.12.020. Epub 2008 Jan 11. PMID: 18281097.

P-059

기능적 뇌 네트워크 기반의 사운드스케이프 resilience 효과

이윤진 [1*], 안동현 [1], 전진용 [1†], 김준식 [2]
한양대학교 디지털의료융합학과 [1]
서울대학교 기초과학연구원 [2]

Soundscape resilience effect based on functional brain network

Yunjin Lee[1*], Donghyun Ahn[1], Jinyong Jeon[1], Junesic Kim[2]
Medical and Digital Engineering, Hanyang University, Korea[1]
Research Institute of Basic Sciences, Seoul National University[2]
*yun22@hanyang.ac.kr

Abstract

In this study, the resilience effect through soundscape experience was investigated. The brain network was analyzed by classifying 60 subjects based on HRV in order to investigate the resilience effect on city, waterfront, and green areas in 9 places implemented as virtual reality in a laboratory environment. Based on graph theory by analyzing EEG, betweenness centrality analysis that identifies the hub, an information-intensive area among the connection paths, was investigated in the alpha1 band. As a result, it was confirmed that the network form of the resilience group was concentrated, and the non-resilience group's network form was scattered.

1. 연구 배경

현대 사회에서 급격한 도시화의 진전으로 environmental noise 가 도시민의 health and well-being 에 미치는 부정적인 영향이 문제가 되면서, urban life 에서의 resilience 에 대한 욕구가 증가하고 있다. 이러한 배경에서 Interchangeablity 를 표방하는 일종의 보상(compensation)을 기반으로, sound 를 noise 가 아닌 하나의 자원으로 바라보면서 인간의 perception 에 초점을 맞춘 soundscape 개념이 등장하였다(Aletta, kang, & Axelsson, 2018). 이러한 맥락에서, 본 연구에서는 다양한 기능을 포함하는 도시와 자연 환경을 대상으로 soundscape experience 가 resilience 에 미치는 영향을 생리학적으로 살펴보고자 한다.

2.연구 방법

본 연구에는 60 명의 피험자가 참가하였으며, 모집된 피험자의 연령대는 21 – 30 years 이며 (mean age: 24.3, standard deviation: 2.4), 모두 정상 수준의 시력과 청력을 가지고 있었다.

본 연구에서는 실험실 환경에서 현장과 유사한 환경을 구현하기 위해 virtual reality (VR) 기술을 활용하여 9 장소의 도시, 수변, 녹지 환경을 구현하여 head-mounted display (VIVE Pro, HTC) 를 통해 피험자에게 제공하였다. 소리 정보는 pen-type headphone (HD-650, Sennheiser)를 통해 피험자에게 제공하였다.

Resilience 는 역경을 극복하고 위협적이거나 도전적인 상황에 성공적으로 적응하는 능력이로, 본 연구에서는 Resilience 의 지표로 HRV 를 선정하였다. HRV 의 측정은 SA-3000NEW (Medicore, Korea)을 이용하여 3 분 간 측정을 진행하였다. 이 때, Resilience 를 나누는 HRV 측정 지표로는 total power (TP), the standard deviation of normal to normal (SDNN), temporary 을 활용하였다.

뇌파의 측정은 32 채널의 EPOC Flex (EMOTIV, USA) 을 사용하였으며, HRV 와 동일하게 3 분간 측정하였다. 그래프 이론(graph theory)에 기반하여 연결 경로 중 정보 밀집 지역인 hub(centrality)를 확인하는 매개중심성(betweenness centrality) 분석을 Alpha1(8.00-9.75Hz)대역에서 진행하였다.

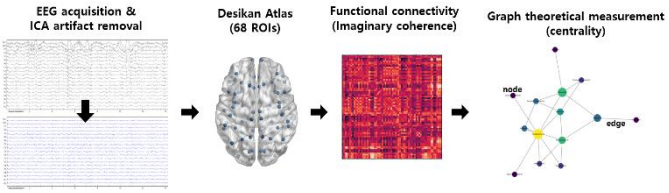


그림 1. 뇌파 분석 절차

3. 연구 결과

HRV 기준으로 resilience 군과 non-resilience 군으로 나누어 soundscape 체험 시의 매개중심성 분석을 Alpha1 대역에서 진행하였다. Weighted threshold을 활용하여 0.10 이상의 값들만 조사하였다. 그 결과 soundscape를 체험할 시 resilience 군의 네트워크 형태가 집약되어 있으며 non-resilience 군의 네트워크 형태는 산발되어 있음을 확인하였다.

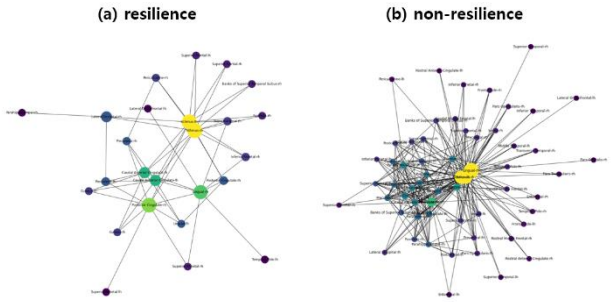


그림 2. resilience 군과 non-resilience 군의 매개중심성

가장 중심도가 높은 Hub의 경우, resilience 군은 Isthmus로 수많은 다른 뇌 영역들과 연결시키는 부위이며 해마와 가까워 지각과 기억 기능을 매개하는 역할을 할

가능성을 시사한다. non-resilience 군은 Lingual로 시각 처리와 관련된 부위이며 논리적 조건 분석 및 시각적 메모리 인코딩과 관련되어 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (No. 2020R1A2C2009716)

5.참고 문헌

[1] Aletta, F., Oberman, T., & Kang, J. (2018). Associations between positive health-related effects and soundscapes perceptual constructs: A systematic review. International journal of environmental research and public health, 15(11), 2392.

P-060

자극인공물 감소방법을 사용한 재생말초신경신호 및 신경신호 획득

신희재[1], 조영준[1], 김동건[2], 김태현[2], 김용우[1], 강민석[1], 박창식[2], 서현석[2], 홍준표[2], 이상훈[1*]

대구경북과학기술원 로봇및기계전자공학과[1], 서울아산병원 성형외과[2]

Recording Neural signals from Regenerative Peripheral Nerve Interfaces (RPNI) by Reducing Stimulus Artifact

Heejae Shin[1], Youngjun Cho[1], Donggun Kim[2], Taehyun Kim[2], Yongwoo Kim[1], Minseok Kang[1], Changsik Pak[2], Hyunsuk Suh[2], Joonpio Hong[2], and Sanghoon Lee[1*]

School of Robotics and Mechatronics Engineering, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology, Daegu, Korea[1]

ASAN Medical Center, Seoul, Korea[2]

*hoonw@dgist.ac.kr

Abstract

Regenerative Peripheral Nerve Interfaces (RPNI), which wraps the severed nerve endings with a muscle graft, is an attractive technique to alleviate phantom pain and neuroma for the amputee. Also, RPNI provides biologically amplified muscle signals allowing control the prosthesis. In this study, to obtain nerve and muscle graft signals generated inside the RPNI, after severing the rabbit's left tibial nerve, the RPNI was created, and a polymeric electrode was inserted therein. At the 8th week after surgery, electrical stimulation was applied to the left sciatic nerve to activate the RPNI, and the evoked neural signals were recorded. Since neural signals could be buried in the stimulus artifacts generated by electrical stimulation, in this study, a bipolar configuration was first used for recording. Then the signals were subtracted to reduce the stimulus artifacts, thereby revealing the appearance of the buried neural signals.

1. 연구 배경

말초혈관질환 (peripheral artery disease), 당뇨병 합병증, 사고, 등의 이유로 매년 185,000건 이상의 사지절단 수술이 발생하고 있으며, 210만명 이상의 사람들이 사지가 절단된 상태로 살아가고 있다[1]. 환자들은 높은 확률로 절단수술 이후 신경종 (neuroma), 환상통(phantom pain), 단단통(stump pain), 등으로 인한 절단 후 통증을 동반하게 된다[2]. 또한, 절단된 사지를 대체하고 일상생활을 회복하기 위한 바이오닉 사지 (bionic limbs)의 발달은 꾸준히 이루어지고 있지만, 환자의 생체신호를 기반으로 제어하기 위한 연구는 여전히 진행 중에 있으며 생체신호 정보의 양의 부족으로, 제어의 자유도의 한계는 여전히 존재한다.

절단 후 통증과 염증을 완화시키고, 절단된 신경에서 발생하는 생체정보를 획득하여 앞선 한계점들을 극복하려는 시도들이 이루어지고 있다. 그 중 재생말초신경인터페이스 (regenerative peripheral nerve interfaces, RPNI) 기술은 절단된 신경 말단부를 근육절편(muscle graft)으로 감싸줌으로써 절단된 신경에게 접합(junction)을 이룰 수 있는 장소를 제공하여 신경종과 환상통을 줄여주는 수술 기법이다[3]. 또한, RPNI에서는 신경신호가 생체적으로 증폭된 근육신호가 발생되므로 이를 활용하여 바이오닉 팔을 직관적으로 제어할 수 있다[4].

본 연구는 다양한 생체신호를 획득하기 위해 폴리머 기반 말초신경인터페이스를 RPNI와 같이 삽입하여 좌골신경 전기자극을 통해 생성되는 생체신호를 신경과 RPNI에서 각각 동시에 획득하는 것을 목표로 하였다.

전기자극을 통해 생체신호를 유도하게 되면, 전기자극으로 인해 발생하는 자극인공물(stimulus artifact)에 기록하고자 하는 생체신호가 묻혀 신호를 구분하기 어렵다. 자극인공물은 전기자극이 신경을 도선처럼 따라 흐르는 신호로써 활동전위와 다르게 전파속도를 무한으로 여기고 있다. 따라서, 속도가 유한한 활동전위는 기록 위치가 원위부로 갈수록 나타나는 시점이 늦어지지만, 자극인공물의 경우 나타나는 시점이 동일하게 된다. 이러한 특징을 사용하여, 근위부와 원위부에서 획득한 신호를 감산 시, 동일한 시점에 기록된 자극인공물의 신호는 감소하게 되지만 활동전위의 신호는 여전히 존재하게 된다. 본 연구에서는 원위부와 근위부에서 생체신호를 Bipolar configuration방식으로 각각 기록 후, 서로 감산하는 방식을 통해 자극인공물의 진폭을 감소시켜 생체신호를 획득하고자 하였다.

2.연구 방법

본 연구에서는 중동물 NZW (New Zealand White) 토끼에 (3.0 – 4.0 kg) RPNI를 형성하였다. 마취유도 후, **그림 1. (1)**과 같이 토끼의 좌측 다리를 절개하여 경골신경(tibial nerve)을 확보 후 절단함으로써 신경절단 모델을 생성하였다. 절단된 신경의 말단부에 감쌀 근육절편을 **그림 1. (2)**와 같이 좌측다리의 근육 조직에서 떼어내어 확보하였다. Microfabrication 공정을 거쳐 제작된 폴리머 기반 전극을

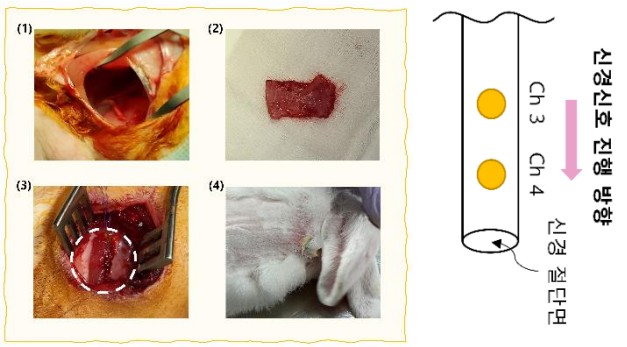


그림 1. 재생말초신경 인터페이스 수술과정 및 신경신호 진행 방향에 따른 채널위치 모식도

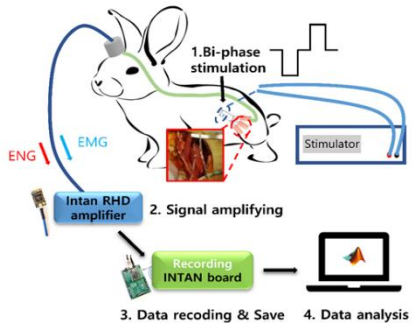


그림 2. 재생말초신경 생체신호 획득 모식도

절단된 신경 말단에 안정적으로 삽입하여 신경 및 근육절편과의 접촉을 형성하고, 확보한 근육절편으로 전극과 신경 말단을 함께 감싸주고 봉합함으로써 **그림 1. (3)**과 같이 RPNI 형성을 완료하였다. 외부에서 생체신호를 획득/모니터링 할 수 있도록 전극 도선이 연결된 헤드포트(head-port)를 목덜미까지 터널링(tunneling) 하고 고정시켜, 장기간 삽입 시 토끼의 움직임 등으로 인해 헤드포트가 제거되지 않도록 하였다 (**그림 1.(4)**). 개복한 부분들을 봉합 및 소독함으로써 수술을 마무리하였다.

폴리머 기반 전극은 RPNI 내부에 위치하여, RPNI 내부에서 유도되는 생체신호를 획득한다. 총 4개의 채널(channel, Ch)(재료: 금)과 1개의 레퍼런스(reference) 전극(재료: stainless steel wire)이 삽입되었으며 Ch1과 Ch2는 근육절편, Ch3과 Ch4는 RPNI 내부의 신경과 각각 접촉하여 신호를 획득하고, 레퍼런스 전극은 RPNI 신호의 영향을 받지 않는 피하에 위치시켰다. Ch3과 Ch4의 경우 **그림 1.(오른쪽)**과 같이 Ch3이 Ch4보다 근위부에 위치하여, 시간에 따라 획득되어지는 생체신호가 다르도록 하였다.

RPNI 생체신호를 획득하기 위하여, 안정화 기간이 지난 수술 후 8주차 때에 좌측 좌골신경(sciatic nerve)에 음극선행 전하균형 사각파(anodic-first charge-balanced biphasic pulse)를 각 파라미터당 60초간 5초에 1회씩 (12회) 자극을 주었다. 파리미터는, [파장: 50 μs / 음극파-양극파 사이 파장: 10 μs / 진폭: 50-300 μA] 로 설정하여, 자극세기가 낮은 시점에서와 높은 시점에서 얻어진 신호를 비교하였다.

기록 방식은 'Bipolar configuration'으로 진행하여 각각의 채널을 활성화(active) 전극으로, 레퍼런스 전극을 기준(reference)전극으로 사용하였다. 모든 신호는 30 kHz의 샘플링 속도로 RHD 2132 (Intan Technologies, LA, USA)를 사용하여 기록되었다. 이후, 획득되어진 데이터에 60 Hz 노치 필터와 300 Hz-3.5 kHz 대역통과 필터를 적용시켜 노이즈를 감소시켰다 (**그림 2.**).

기록 및 필터링 후, 자극인공물을 감소시키고자 원위부에서 기록된 생체신호에서 근위부에서 기록된 신호를 감산하였다 (근육절편신호: Ch2-Ch1, 신경신호: Ch4-Ch3).

3. 연구 결과

그림3.의 그래프들은 파라미터별로 각 자극시점을 기준하여 3 ms 전의 신호부터 10 ms 이후까지의 신호를 평균하여 얻은 데이터이다 (n=12). 좌측 그래프는 50 μA의 진폭으로 (낮은 자극세기), 우측 그래프는 300 μA의 진폭으로 (높은 자극세기) 자극하였을 때 기록된 신호이다. Ch1부터 Ch4는 Bipolar configuration으로 기록한 신호이며, Ch2-1은 근육절편신호들을, Ch4-3은 신경신호들을 각각 서로 감산하여 얻은 신호이다.

낮은 자극세기에서는, Ch1부터 Ch4까지는 신호가 획득되었지만 감산 후 신호인 Ch2-1과 Ch4-3에서는 신호가

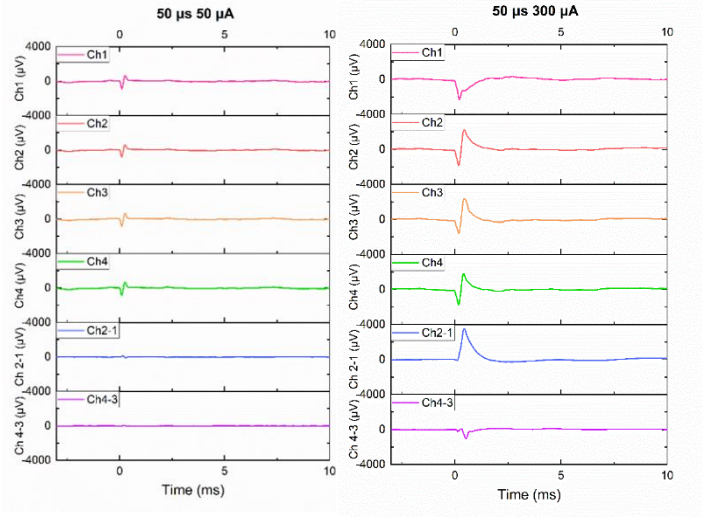


그림 3. 장기간 삽입 후 기록된 RPNI 내부 생체신호.
Ch1, Ch2: 근육절편신호 / Ch3, Ch4: 신경신호 /
Ch2-1, Ch4-3: Pair을 서로 감산하여 얻은 신호.

매우 작은 진폭으로만 관찰되었다. 이 작은 진폭들은 감쇠된 자극인공물로 판단된다.

높은 자극세기에서는, 신경과 근육절편이 충분히 활성화되어, Ch1부터 Ch4에서 뿐만 아니라 Ch2-1과 Ch4-3에서도 신호가 관찰되어졌다. 감산 후 근육절편신호인 Ch2-1에서는 높은 피크값을 갖는 (평균 진폭: 1778.57 μV) 생체신호가 획득되었고, 감산 후 신경신호인 Ch4-3에서는, 감쇠된 자극인공물 신호와 함께 신경신호 (평균 진폭: 541.6 μV)가 관찰되었다. 감산 전의 신호에서는 (Ch3, Ch4) 상대적으로 작은 진폭을 갖는 신경신호가 자극인공물에 묻혀 구분해낼 수 없었으나, 감산 후에는 자극인공물이 감소로 인해 신경신호를 구분할 수 있게 되었다. 이러한 결과는 제안된 인터페이스 및 생체신호 기록 방법을 통해 RPNI 및 신경신호를 동시에 기록할 수 있다는 것을 보여준다.

4. Acknowledgements

이 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통산자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제번호:1711138425, KMDF_PR_20200901_0196-02).

5.참고 문헌

[1] Nistler, Ashley, et al. "Design and development of a myoelectric transradial prosthesis." (2017).

[2] Rathmell, James P., and Henrik Kehlet. "Do we have the tools to prevent phantom limb pain?." *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 114.5 (2011): 1021-1024.

[3] Hooper, Rachel C., et al. "Regenerative peripheral nerve interfaces for the management of symptomatic hand and digital neuromas." *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open* 8.6 (2020).

[4] Frost, Christopher M., et al. "Regenerative peripheral nerve interfaces for real-time, proportional control of a Neuroprosthetic hand." *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 15.1 (2018): 1-9.

P-061

신경분화의 평가를 위한 형태학기반 AI 분석

전영우[1], 정현태[1], 강민우[1], 민찬홍[1], 함석훈[1], 신현정[1*]
한국과학기술원 기계공학과[1]

Morphology-Based AI Approach for Predicting Neural Induction

Young-woo Jeon[1], Hyuntae Jeong[1], Minwoo Kang[1], Chanhong Min[1], Seok Hoon Ham[1], and Jennifer H. Shin[1*]
[1] Dept. of Mechanical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Korea
*j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

Neural stem cells (NSCs) can differentiate into specific neuronal cells. Based on these potentials, NSCs have been considered a key element in investigating embryonic neurogenesis, modeling the pathogenesis of diseases of the central nervous system, and designing drug-screening systems. For these tasks, the utmost important prerequisite is to obtain high-quality neural stem cells. However, technical issues with purity, reproducibility, and toxicity remain as challenges. In this study, we perform a morphology-based AI analysis of the neural rosette images to identify the cells in the best condition and to optimize the culture protocol. We discovered that neural rosette features four distinct morphotypes, which was directly correlated with the reliability of neural induction during the process of neural differentiation.

1. 연구 배경

신경줄기세포(Neural stem cells)는 미분화된 상태로 무한히 증식하는 자기복제(self-renew) 능력과 더불어 주변 환경에 상응하여 특정 신경세포 아형(subtypes)으로 분화할 수 있는 다능성을 가진다. 이러한 특성에 기반하여, 신경줄기세포는 중추신경계 질환의 모델링 및 세포치료를 위한 공급원으로서 활용될 수 있는데, 고령화 사회와 맞물려 퇴행성 신경계 질환의 치료에 대한 수요가 증가하면서, 신경줄기세포 연구는 더욱 주목받고 있다. 이뿐만 아니라, 체외에서도 신경줄기세포를 배양할 수 있고 특정 신경세포로의 분화를 유도할 수 있게 됨에 따라, 퇴행성 신경계 질환에서 신경줄기세포를 이용한 신경재생치료의 기대감 또한 증가하고 있다.

일반적으로 신경줄기세포는 전분화능 줄기세포(pluripotent stem cell)의 배양으로부터 획득할 수 있지만 고품질의 신경줄기세포를 재현성 있게 생산하는 데에는 아직 기술적 제약이 따른다. 줄기세포를 배양할 때, 다양한 분화능을 가진 세포들과 여러 분화 단계에 있는 세포들이 혼합된 상태로 구성될 수 있으며, 줄기세포의 생체 내 분화능과 작용기전은 배양조건 및 기간에 따라 달라질 수 있다. 따라서 줄기세포 기반제제는 이와 같은 분화유연성을 가지고 있기 때문에, 명확히 정의되고 특성이 잘 규명된 신경줄기세포를 이용하여 비임상 및 임상연구를 실시하는 것이 필수적이다.

신경유도(Neural induction)는 인간배아줄기세포(Embryonic stem cells)혹은 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cells)와 같은 전분화능 줄기세포로부터 신경전구세포로의 분화를 유도하는 것을 말한다. 이때 확연히 구분되는 꽃모양의 신경전구세포를 보이는데, 이를 신경로제트(neural rosette)라 한다. 신경로제트를 배양접시에서 분리시켜 반복적으로 배양하여 고순도의 신경줄기세포를 획득할 수 있다. 하지만 신경로제트를 분리할 때 분화의 안전성 및 품질을 평가할 정량적인 지표 없이 연구자들의 경험에만 의존하는 실정이다. 육안 분리법을 이용하기 때문에 매번 그 순도를 담보하지 못하거나 일부 신경줄기세포가 아닌 세포가 섞여 있을 치명적인 문제가 있을 수 있다.

본 연구는 신경유도과정에서 보이는 신경로제트의 형태학적 지표들이 신경분화 및 신경줄기세포의 품질평가에 지표로서 활용될 것으로 가정하여 진행하였다. 세포 군집 수준의 형태학적 특징으로부터 신경분화의 안전성을 대표할 고차원의 데이터를 추출하고 비지도학습을 기반으로 새로운 표현형을 정의하는 것을 목표로 한다. 또한 신경분화 중에 있는 신경로제트의 형태학적 특징들이 신경분화의 품질 및 안전성을 분류할 지표로서 활용될 수 있는지 확인 하였다.

2.연구 방법

본 연구에서는 신경로제트로부터 형태학적 데이터를 추출하기 위해 분화유도 중에 있는 102장의 이미지가 사용되었다. (1) 신경로제트 영역, (2) 신경로제트를 포함한 세포 군집, (3) 분화된 세포, 총 3가지의 클래스를 설정하였다. 훈련 데이터, 검증 데이터와 시험 데이터는 4:4:2의 비율로 나누었으며, 부족한 데이터를 보완 및 과대적합을 방지하기 위해 데이터증식(data augmentation) 방법을 이용해 인공신경망 학습을 진행하였다. 데이터 증식 기법은 신경로제트의 다양한 형태를 고려해 확대 및 축소, 가로 및 세로이동 외에도 다양한 기하학적 변환을 수행하였다.

각 클래스 마다 각각 형태학적 데이터를 추출하기 위해 영상분할(segmentation)을 수행하였다. 학습과 검증을 반복하여 인공신경망 모델의 손실함수 값이 5 에폭(epoch) 동안 변동이 없을 경우 학습을 중단시켰다. 분할 과정은 resnet34를 기반으로 한 U-net 모델을 사용하였다. 모델의 손실함수(loss function)는 dice loss function과 focal loss function을 사용하였으며, 최적화 기법으로 Adam optimizer를 사용하였다.

학습된 모델을 이용하여 시험 세트의 신경로제트 이미지를 입력하여 결과를 추출하였다. 추출한 이미지 데이터로부터 면적, 둘레 등의 기본적인 형태, 기하학적 구조를 나타내는 Zernike moment, 이미지의 질감을 나타내는 hararlick texture 특성들을 획득하였다. 총 134개의 형태학적 특징들을 추출되었으며, 이들 간의

공통성(communalities)과 상관관계 분석을 수행하였다. 이후 고차원 데이터를 저차원의 데이터로 시각화하기 위해 차원축소를 진행하였다. 차원축소는 주성분분석(Principal component analysis) 이용하였으며 2차원으로 축소하였다. 이 후 비지도 학습의 군집화 기법인 K-means 군집화 방법을 이용하여 신경로제트를 분류하였다.

3. 연구 결과

분할 모델의 성능평가는 수동분할방법으로 분할된 이미지와 비교하여 IOU(Intersection over Union)와 F1-score을 측정하여 평가하였다. 시험 세트에 적용한 모델의 성능 평가에서 0.8181의 IOU 값, 0.8839의 F1-score 값을 보였다. 전체적으로 양호한 결과를 보였으나, 절대적인 데이터 양이 적었기 때문에 많은 케이스의 데이터가 보충된다면 더 좋은 성능을 보일 것으로 판단된다.

불량 이미지를 제외한 80장의 신경로제트 이미지로부터 획득한 형태학적 변수를 대상으로 주성분분석을 실시하기 전, 유의미성 파악하기 위해 Kaiser-Meyer-Oklin(KMO) 검정과 Bartlett의 구형성 검정을 실시하였다. 그 결과 KMO 값은 0.720, Bartlett의 구형성 검정 결과 유의확률은 0.000으로 주성분분석을 위한 변수들의 선정이 적합하다고 볼 수 있다. 또한 공통성(communalities)이 0.4 보다 작은 변수들을 제외시켜 차원축소시 발생하는 정보손실을 최소화하였으며, 상관관계분석을 통해 기존 143개의 변수를 27개로 감소시켰다. 주성분분석의 결과 고유치가 가장 높은 2개의 인자를 추출하였으며, 이는 전체 요인에 대해 64.1%의 설명력을 가진다.

주성분분석을 통해 추출된 2개의 인자에 대해 K-means 군집분석을 수행하였으며 이로부터 4개의 대표 군집을 정의할 수 있었다. K-means 분석 결과 1번 군집에 포함된 신경로제트의 수는 17개였으며 2번 군집은 15개의 신경로제트로 구성되었다. 3번 군집과 4번 군집은 각각 28개와 7개의 신경로제트로 구성되었다(그림 1.). 군집 별로 뚜렷한 형태적 특성을 보이고 있다. 또한 형태 외에도 각 군집별로 텍스쳐 특성도 차이가 있는데, 이는 각 군집의 신경로제트 영역의 크기로 확인할 수 있다(그림 2.).

또한 본 실험에서, 숙련자의 의견을 바탕으로 신경로제트의 분화 품질을 Good, Bad, Indeterminate 3가지로 분류했으며, 이를 바탕으로 군집들 사이에서 분포정도를 확인했다(그림 3.). 군집들의 분포가 각 분화품질과 일치하지 않는 것을 확인할 수 있었다. 분화품질 간의 유사성을 정량화 하기 위해 계층적 군집화를 수행했다. Bad와 Indeterminate가 그룹화 되어 유사한 분포를 공유하는 것을 보이며 분화품질과 군집들의 분포 간의 유사성을 높여준다.

본 실험에서, 군집화 분석에 사용된 데이터는 80장으로 다양한 형태를 가지는 신경로제트를 대표하기에는 부족하였다. 또한 분화품질을 Good, Bad, Indeterminate 3가지로만 평가해 기존 신경로제트의 분화 품질을 정확히 규정하지 못하였다. 앞선 제약들이 개선된다면 신경로제트의 분화 안전성 평가 및 평가지표 정량화에 더욱 기여할 수 있을 것이다.

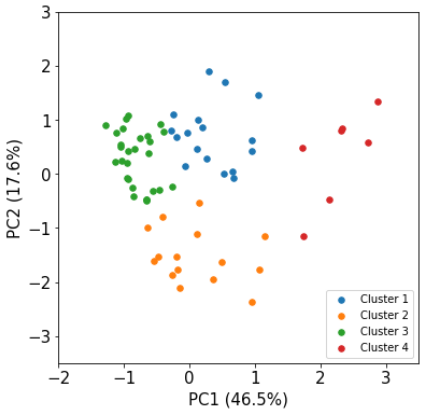


그림 1. 주성분 분석 및 K-means 군집화의 결과

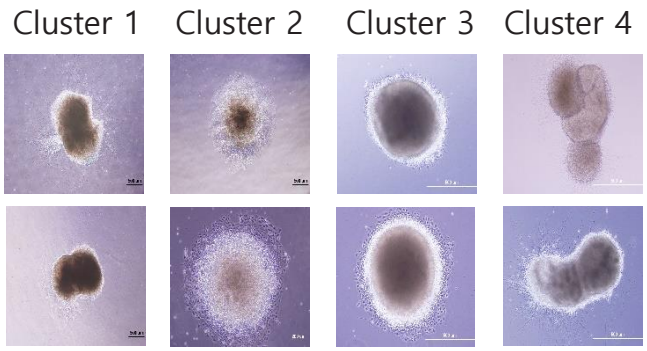


그림 2. 각 클러스터 간 형태 비교

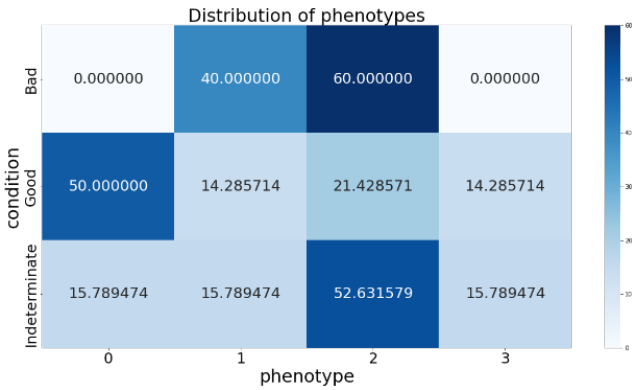


그림 3. 신경줄기세포의 품질과 군집 간의 분포

4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었음. No. NRF-2020M3A9E4039658

5.참고 문헌

P-062

압축 감지된 심전도를 이용한 스파이킹 신경망 기반 심박 수 예측

박윤태[1], 양근보[1], 이충섭[1], 백재우[1], 박철수[1*]
광운대학교 컴퓨터정보공학부 컴퓨터공학과[1]

Spiking Neural Network Learning through compressive sensing for ECG signal

Yuntae Park[1], Geunbo Yang[1], Choongseop Lee[1], Jaewoo Baek[1], Cheolsoo Park [1*]
School of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea
parkjow15@kw.ac.kr
*Corresponding Author

Abstract

Modern lifestyle is more concerned with health care than previous generations. Besides beyond smartphones, various AI wearable healthcare products based on smart watches are being introduced. Among these devices, a technology that uses the ECG heart rate signal, which is a biosignal, to assess the user's heart rate, predicts health condition in real time, and diagnoses arrhythmias at an early stage, has advanced significantly. Wearable devices, on the other hand, can send and receive user data via the company's big servers. This is because, with current technology, installing AI software on the hardware of a wearable device is still very heavy. As a result, by reducing the user's data using the Compressive Sensing method, data transmission efficiency is increased. Furthermore, software weight was reduced using the Spiking Neural Network, which mimics the structure of neurons in the human brain, and the spike, which is a signal transferred between neurons. To overcome these difficulties, we present a heart rate prediction model based on a Spiking Neural Network using a compression-sensed ECG.

1. 연구 배경

현대사회는 헬스케어에 대한 관심이 계속해서 높아지고 있는 추세이다. 또한, 지난 몇 년간 코로나19 팬데믹으로 인해 헬스케어 서비스에 대한 관심도가 많이 높아졌다. 높은 관심 덕분에 헬스케어 서비스와 기술력도 많이 발전되었다.

시중에 수많은 스마트폰, 스마트워치 그리고 신체에 착용하며 헬스케어를 할 수 있는 웨어러블 디바이스도 많이 출시가 되고 있다. 현재 웨어러블 디바이스는 회사의 거대한 서버의 AI 모델을 통해 사용자의 데이터를 주고받아, 그 결과를 사용자에게 보여주는 형식으로 작동되고 있다. 서버를 이용하는 이유는 웨어러블 디바이스 혹은 스마트폰, 스마트워치와 같은 스마트 기기에 AI 모델을 그대로 적용시키기엔 AI 소프트웨어가 스마트 장치의 하드웨어와 결합하기에 모델이 너무 무겁고 물리적인 한계점들이 많이 존재하고 있기 때문이다.

세상에는 많은 아날로그 신호들이 존재하고 있다. 신호를 처리하고 분석할 때 가장 먼저 해야 하는 것이 아날로그 신호를 디지털 신호로 바꾸는 것이다. 인간의 생체 신호도 아날로그 신호로 구성되어 있다. 웨어러블 장치로부터 생체 신호를 얻어 이를 AI 모델에서 데이터 통신의 효율을 위해 압축 감지 (CS: Compressed Sensing)을 적용시켰다. 신호 데이터를 효율적으로 하기 위해서는 샘플링을 적게 하면서도 원래의 신호에 가깝도록 하기 위해 Shannon/Nyquist의 표본화 정리를 이용한다[1].

AI 모델의 경량화를 위해 많은 방법들이 제시되고 있지만, 그 중에서도 가장 인간의 뇌를 유사하게 모델링한 Spiking Neural Network(SNN)이 3세대 인공지능으로 떠오르고 있다. 뉴런간의 의사소통 수단인 스파이크 신호를 이용하기 때문이다. SNN은 신호의 세기는 신호의 크기나 진폭이 아닌 얼마나 많이 발생했는지, 타이밍 등으로 표현된다. SNN은 신호를 빈도와 타이밍 등으로 표현하기 때문에 전력과 노이즈에 강하다[2].

압축 감지 기술을 통해 표본화주파수를 더 낮출 수 있다. 따라서 시스템을 간단하게 하거나 처리 속도를 빠르게 할 수 있다.

위에서 언급한 문제점들을 극복해보고자, 본 논문에서 모델의 경량화와 효율적인 데이터 통신을 위해 SNN과 압축 감지 방법을 이용했다. Section2에서 AI 모델의 구성과 압축 감지을 서술하고자 한다. 그리고 마지막 Section3에서 이를 통한 연구 결과를 기술하겠다.

2.연구 방법

압축 감지(CS)는 압축 샘플링, sparse 샘플링이라고도 불린다. 본 논문에서는 압축 감지로 표현하겠다. 원래의 신호를 압축하고 효율적으로 재구성하는 신호 처리 기법이다. 압축 감지의 기본적인 전제는 측정하려는 데이터 신호는 어떤 영역에서 Sparse한 성질을 지니고 있다는 것이다. Sparse란 신호가 '0'이 아닌 적은 수의 요소들을 포함하고 있다는 것이다. 이미지 또한 신호를 포함하고 있다. 따라서 MNIST의 이미지를 통해 예를 들어보겠다. MNIST는 손으로 쓴 숫자들로 이루어진 데이터이다. 모든 이미지는 28x28 픽셀의 gray scale로 이루어져 있다. 각 필셀은 0에서 255까지의 값을 가질 수 있으며, 그 값이 255에 가까워질수록 어두운 색을 나타내게 된다. 이미지를 transform을 하여 '0'이 아닌 값을 가진 영역으로 보낼 수 있게 된다. 이때 압축 감지는 해당 transform은 inverse transform을 갖고 있다고 가정한다. 따라서 압축 감지를 통해 적은 횟수의 샘플링을 통해 이미지를 재구성할 수 있게 되는 것이다[1].

기존의 Shannon/Nyquist의 표본화 정리를 이용하면 power consumption이 높다. 생체 신호를 모니터링할 때 power consumption와 device cost 같은 것들을 중요하게 볼 수도 있다. 이런 한계점들을 극복하기 위해서는 데이터를 전달하기 전에 데이터 압축이 선행되어야 한다. 따라서 기존 데이터를 랜덤 샘플링을 통해 압축하여 이 신호를 재구성할 수 있는 파라미터를 찾아서 효율을 높일 수 있다. 본 논문에서 사용된 ECG 데이터는 PysioNet에 public하게 공개된 데이터를 사용하였다. 50000개의 train dataset,

17937개의 test dataset을 이용하였다. 아래의 그림1은 CS 방법을 이용해 ECG 신호를 압축 후 복원하는 과정을 나타낸 것이다(Blue line: CS 복원신호, Red line: ECG 원신호)

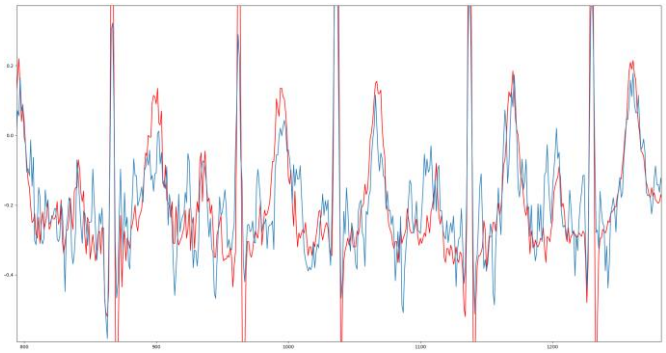


그림1. ECG 신호 60% Compressive sensing 적용

SNN은 3세대 인공 신경망으로 모든 뉴런은 다른 뉴런에서 특정 임계값을 넘어가면 발생하는 스파이크 신호를 이용한다. 보통의 Artificial Neural Network(ANN)은 32bit 또는 64bit 메시지에 의존하지만, SNN은 스파이크를 사용하는데 이는 1bit이다. 따라서 SNN에서 중요한 것은 신호의 형태가 아니라 스파이크의 시간과 횟수이다[2]. 각 모든 뉴런은 서로 다른 시간에 서로 다른 수의 스파이크를 생성할 수 있으며 이러한 점이 SNN의 핵심 기능이다. 기존의 신경망 알고리즘을 하드웨어 장치에 구현하는 것은 에너지 소모, 특히 네트워크의 큰 크기로 인해 많은 한계점들이 존재한다. 반면 SNN은 위의 장점들을 지니고 있기 때문에 에너지 소모가 크게 줄어들게 된다[3].

MSE, RMSE, MAE, MAPE등을 이용하여 모델의 성능을 평가하였다. MSE는 평균 오류 제곱이라고 불리며, 예측한 값이 실제 값과 유사한지 평가하는 척도이다. 실제 종속 변수와 예측한 종속 변수간의 차이를 이용한다. 따라서 MSE는 작을수록 좋다. 하지만 과도하게 줄이게 되면, 오히려 overfitting의 결과를 초래할 수 있으므로 주의해야한다. RMSE는 MSE에 수학 기호인 루트를 씌운 값이다. MAE는 평균 절대 오차이다. 실제 값과 측정(예측) 값과의 차이이다. MAE와 MSE는 실제 값과 측정 값을 빼고 평균을 내준다는 공통점이 존재한다. 차이점에는 계산 방식에 있다. 가장 중요하 지표는 MAPE이다. 퍼센트 값을 가지며 0에 가까울수록 모델의 성능이 좋다고 해석할 수 있다. 또한 0~100% 사이의 값을 가져 가독성이 좋다. 그림2는 우리가 제시한 모델의 원본 데이터 학습과 80% CS 압축, 60% CS 압축을 진행하고 복원한 데이터로 학습시킨 정확도이다. 압축 후에도 좋은 성능을 보이고 있음을 알 수 있다.

Data	Neurons	MAPE score (%)	RMSE score (%)
Original	1024	16.27	18.82
80% CS	1024	13.99	16.80
60% CS	1024	12.12	15.35

그림2. 뉴런 수의 따른 MAPE/RMSE 정확도

3. 연구 결과

우리가 제시한 모델의 가장 중요한 지표인 MAPE의 수치는 12.12%이다. 모델이 train 데이터를 통해 학습을 하고, test 데이터를 통해 최종적인 결과를 도출해준다. 현재 많은 인공지능 기법들이 의학 분야에 접목되고 있다. 이러한 인공지능 모델은 본래 인공 지능의 목적과는 조금 다른 모델들이다. 인간의 뇌를 모방하는 컴퓨터 시스템을 만드는 것이 본래 목적이지만, 현재 인공 지능의 모델은 소프트웨어적으로 봤을 때 인간의 사고방식과는 다른 양상으로 학습을 한다. 우리가 제시하는 스파이킹 신경망 기반 심박 수 예측 모델은 인간의 뇌를 가장 유사하게 구현한 AI 모델이다. 현재 스파이킹 신경망을 기반으로 만든 AI 모델들이 많이 연구되고 있다. 향후 활발한 연구를 통해 헬스 케어 분야에서 서버를 통한 분석이 아닌, 실제 웨어러블 디바이스에서 직접적으로 사용자의 데이터를 분석하여 건강을 케어 해주는 기술들이 나올 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 과학기술정보통신부 및 정보통신기술진흥센터의 SW중심대학지원 사업의 연구 결과로 수행되었으며(2017-0-00096), 2021년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원을 받아 수행된 연구임(No.2021-0-00900) 그리고 Qualcomm Institute 소속이신 조석헌 박사님의 AI 멘토링에 감사드립니다.

5.참고 문헌

[1] S.S Kumar, and P. Ramachandran. "Review on Compressive Sensing Algorithms for ECG Signal for IoT Based Deep Learning Framework" *Applied Sciences* 12. no. 16: 8368, 2022

[2] P.U. Diehl and M. Cook. “Unsupervised learning of digit recognition using spike-timing-dependent plasticity”. *Front. Comput. Neurosci*. 9:99. 2015

[3] G. Srinivasan, S. Roy, V. Raghunathan, K. Roy. “Spike Timing Dependent Plasticity Based Enhanced Self-Learning for Efficient Pattern Recognition in Spiking Neural Networks”. *International Joint Conference on Neural Network(IJCNN)*. pp. 1847-1854. 2017

P-063

실시간 심장박동유발전위(HEP) 전처리 및 3 차원 신호원 국소화

이우용 [1], 어진석 [1], 강지영 [2], 박해정 [1]*

연세대학교 의과대학 BK21PLUS 의과학과, 연세대학교 의과대학 핵의학교실

Real-time heartbeat evoked potential (HEP) preprocessing and source reconstruction

WooYong Lee[1], Jinseok Eo[1], Jiyoung Kang[2], Hae-Jeong Park[1]*

[1]Graduate School of Medical Science, Brain Korea 21 Project, Department of Nuclear Medicine,Yonsei University College of Medicine, Republic of Korea

[2]Department of Scientific Computing, Department of Physics, College of Liberal Arts, Pukyong National University, Busan, Republic of Korea

Abstract

The importance of interoception has received increasing attention in neuroscience. Interoception has mostly been researched in terms of the heartbeat. In particular, heartbeat evoked potential (HEP) is considered a significant indicator of how the bodily signal affects the brain. In this study, we developed a real-time HEP method to explore the effect of the heart on the brain and to utilize interoception for emotion regulation. The method is composed of automated denoising, automated detection of R-peaks, HEP generation, source reconstruction of HEP, and visualization. All these procedures were processed within a heartbeat period for real-time application. The application of the current method will be real-time HEP-based neurofeedback for emotional regulation.

1.연구 배경

뇌의 작동 기전은 '베이지안 뇌' 개념으로 이해된다. 대뇌에서의 외수용 감각(외부 환경) 및 내수용 감각 처리 (자신의 신체의 신호) 과정에서 적절한 예측 모델을 구성하게 된다. 그리고 생성된 예측 모델을 통해 감각의 원인을 추론하는 과정을 거치게 된다. 이 추론 과정에서 예측 모델과의 실제감각 과의 오차가 발생하고 이를 통해 예측 모델을 지속적으로 수정해 나가는 하나의 프레임워크를 가진다. 통상적인연구에서는 주로 외수용 감각, exteroception (시각, 청각 등)에 대한 뇌의 반응을 주로 생각하여 연구를 진행하였지만, COVID19 와 4 차 산업화 등 급격한 변화에 의한 조현병이나 우울증과 같은 다양한 형태의 정신 건강 위험이 급증함에 따라 감정, 정서와 같은 내적 상태에 대한 관심이 증가하였다. 이에 따라 최근 신경과학 분야에서의 주요 화두는 내수용 감각이다. 내수용 감각, interception 이란 뇌가
심장이나 그 외 내부 장기의 신호로부터 신체 상태를 파악하는 것을 관장하는 감각이다.

정서와 같은 심리적 상태와 연관이 있으며 여러 환경에 맞는 감정을 느끼게 하는 주요 처리를 내수용 감각이 담당하고 있다. 실제 최근 연구에서도 내수용감각과 감정 간의 상관관계 규명 및 관련된 신경학적 회로 규명에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그 중 HEP (heart evoked potential 심장박동유발전위)는 내수용감각 처리를 관찰하는 주요 지표로써 활용되고 있다. HEP 는 심장박동에 의해서 뇌가 반응하는 정도를 나타나는 뇌파로, 신체와 뇌 사이의 연관성을 수치적으로 측정하기 위한 방법이다 (Park, Blanke, 2019; Esra AL et al.,2019). 진행된 연구들을 보면 참가자로 하여금 심장 박동에 집중하라는 지시와 백색소음을 들려주었을 때의 HEP 차이를 측정하여 중앙과 전두중앙부 채널 영역에서의 활성화 차이가 측정되었음을 보여주거나 (Frederike et al., 2019) 실제 참가자의 등에 쓰다듬는 모습을 VR 로 보여주면서 자극을 주는 것과 실제 쓰다듬는 자극과 약간 다른 영상을 보여주면서 HEP 를 측정하여 실제 자극과 동기화된 경우에는 bodily self-consciousness 를 담당하는 PCC 영역에서의 더 높은 활성화 정도를 보여주는 연구 결과도 있다 (Park et al.,2016;Shiva Khoshnoud et al.,2022).

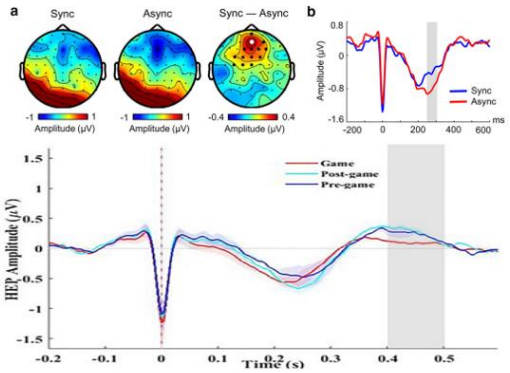


그림 1. Park, Shiva Khoshnoud HEP 파형 그림

본 연구에서는 이러한 HEP 과정을 실시간으로 처리하여 가시화하는 기법을 개발함으로 감정 조절 등의 뉴로피드백으로 사용할 수 있는 기반을 구축하고자 하였다.

2.연구 방법

본 연구를 위해 brain product 사의 recorder software 와연동되어 실시간으로 EEG 를 측정과 동시에 MATLAB 으로 streaming 되어 전처리 및 뇌 내부의 source 분석까지 가능하게 하였다. source level 에서 내수용 감각 처리가 활성화되면, 뇌 영역이 활성화 정도에 따라 기존의 채널 분포 기반 토포그래피 뿐 아니라 mesh 형태의 뇌 모양으로 source 수준 가시화까지 진행하였다.

연구에 사용한 데이터의 경우, 실제 HEP 논문 (Frederike H et al.,2019 에서 사용한 데이터와 OpenNeuro 사이트에서 제공하는 ECG 를 동시 측정한 EEG 오픈 데이터를 통해 실시간

소스 분석 툴박스를 만들고 적용하였다. 실제 EEG 를 측정함과 동시에 실시간 전처리를 수행하여 HEP 측정 및 source reconstruction 과정을 진행하여 실시간 변화하는 과정을 source level 에서 볼 수 있게 하였다.

3.연구 결과

연구데이터는 Focus of attention modulates the heartbeat evoked potential (2019)의 open access data 를 사용하여 참가자가 자신의 심장박동에 집중하라고 한 세션(HB test)에 대해 적용하였다. 먼저 실시간 HEP 를 추출하기 위해서 중요한 R peak 검출의 결과는 그림 3과 같이 필터링을 통해 피크 값을 검출한 결과이다.

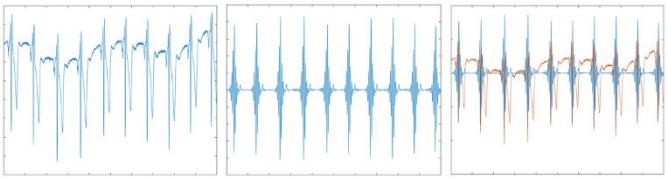


그림 2. 필터링을 통한 ECG R peak 검출 결과 그림

실제 측정 ECG 와 동일한 Peak 값을 측정하였고, 이후 ICA 를 적용하여, 실제 데이터가 측정됨과 동시에 EEGLAb, Fieldtrip toolbox 를 이용하여 source reconstruction 을 진행하였다. 그림 4 는 3D mesh 형태로 실제 데이터를 streaming 하여 실시간으로 시간에 따라 central lobe 영역의 활성도가 HB test session 중 변화함을 보여주는 그림이다.

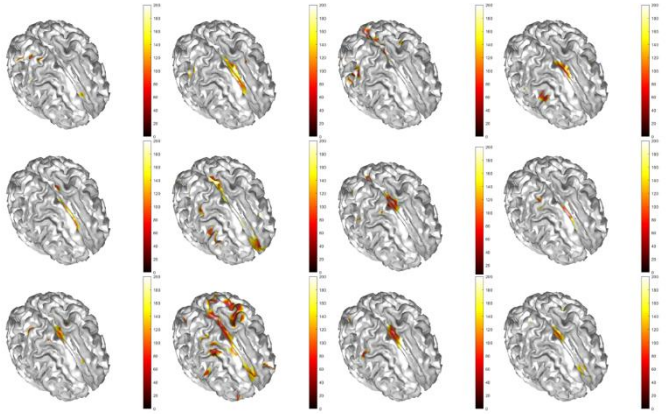


그림 3. 실제 데이터 적용한 결과 그림

실제 발표한 Frederike H et al (2019) 논문 에서는 HEP 파형과 토포그래피 형태로만 결과를 분석하였기 때문에, source level 에서의 정확한 결과 분석은 이루어지지 않았다. 하지만 Cz 채널 부근에서 활성도가 활성화되었다는 결과를 보고하였고 Michel Pierre Coll et al (2020)의 HEP 메타 분석 논문 결과 대부분의 HEP 연구 결과가 HB test 수행 시 frontal, central lobe 에서의 활성화 변화를 보고된 바와 일치된 결과를 나타내었다. 이는 본 연구에서 개발한 실시간 HEP source reconstruction 방법을 통해 참가자가 실제 내수용 감각 처리가 원활하게 진행됨을 확인하는데 이용될 수 있다는 점을 뒷받침한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022M3E5E8018285)

5.참고 문헌

1.Park, H.J. & Friston, K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science* 342, 1238411 (2013).

2.Frederike H. Petzschner, Lilian A. Weber, Katharina V. Wellstein, Gina Paolini, Cao Tri Do, Klaas E. Stephan. Focus of attention modulates the heartbeat evoked potential (2019).

3.Deepak Bansal; R.K. Sharma. EEG signal artifact removal using ORICA algorithm (2017).

4.Deboleena Sadhukhan, Madhuchhanda Mitra. RPeak DetectionAlgorithm for Ecg using Double Difference and RR Interval Processing (2012).

5.Tamás Bogdány, Pandelis Perakakisc, Róbert Bódizs, Péter Simor. The heartbeat evoked potential is a questionable biomarker in nightmare disorder: A replication study.

6.Hyeong Dong Park, Fosco Bernasconi, Javier Bello Ruiz, Christian Pfeiffer, Roy Salomon, and Olaf Blanke. Transient Modulations of Neural Responses to Heartbeats Covary with Bodily Self Consciousness (2016).

7.Shiva Khoshnoud, Federico Alvarez Igarzábal1 and MarcWittmann1. Brain Heart Interaction and the Experience of Flow While Playing a Video Game (2022).

8. Michel Pierre Coll, Hannah Hobson. Systematic review and meta-analysis of the relationship between the heartbeat-evoked potential and interoception (2020).

P-064

미주신경자극 조건에 따른 설치류의 심박수 변화 분석

문서연[1,2,*], 손지아[1,2,*], 이유진[1,2], 이예나[1], 이지연[1,2], 전상범[1,2,3**]

[1]이화여자대학교 전자전기공학과

[2]이화여자대학교 스마트팩토리융합전공

[3]이화여자대학교 뇌인지과학과

Analysis of heart rate changes according to vagus nerve stimulation parameters in rodent

Suh-Yeon Moon[1,2], Jia Sohn[1,2], Youjin Lee[1,2], Yena Lee[1], Ji-Yeon Lee[1,2], Sang Beom Jun[1,2,3]

[1]Department of Electronic and Electrical Engineering, Ewha Womans University

[2]Graduate Program in Smart Factory, Ewha Womans University

[3]Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, Korea

[*]These authors contributed equally to this work.

[**]juns@ewha.ac.kr

Abstract

Vagus nerve stimulation (VNS) is a neuro-stimulation treatment approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) in 1997 for the purpose of suppressing seizures. Recently, many researchers have reported that VNS affects various physiological signals such as body temperature, blood pressure, and heart rate. Accordingly, VNS has been suggested as a treatment for various diseases such as Alzheimer's disease, high blood pressure, and heart failure. In this study, we focused on effective parameters for heart rate changes by changing three types of parameters in rat: stimulation pulse amplitude, frequency, and duration. When various parameters were applied to animal, it was confirmed that the response of the physiological signal was greater as the amplitude and pulse width increased. On the other hand, in the case of frequency, the change in heart rate was greatest at 30 Hz.

1. 연구 배경

미주신경 (vagus nerve; VN)은 10번째 뇌신경이자 가장 긴 뇌신경으로, 부교감신경의 주요 매개체이다 [1]. 흉부 및 복부 장기까지 뻗어 있으며, 말초 수용체, 이펙터 세포 (effector cells), 그리고 뇌 사이의 구심성 (afferent), 원심성 (efferent) 정보를 전달한다 [2]. 특히, 미주신경자극 (vagus nerve stimulation; VNS)은 뇌전증 환자들의 발작을 억제하기 위한 치료법으로 1997년 FDA 승인을 받고 활용되고 있다 [3].

최근, 많은 연구들에서 VNS를 통한 체온 저하, 혈압 저하, 심박수 감소 등의 생체 특성이 변화한다는 효과를 확인했고, 뇌전증 뿐만 아니라 알츠하이머, 고혈압, 심부전증 등 다양한 질병의 치료법으로 VNS가 제시되었다 [4, 5]. 이에 따라 점차 VNS는 뇌와 말초기관에 영향을 미치는 각종 질환들의 잠재적인 치료법으로 급부상하고 있다. VNS의 질병 치료 효과 외에 인지 기능을 향상시킬 수 있다는 가능성도 제시되고 있으며, 전전두엽 (인지통합중추)과 해마 (기억중추)에서 노르에피네프린과 도파민 수치가 증가했다는 선행 연구가 있다 [6].

본 연구에서는 VNS를 이용한 질병 치료, 인지 기능 향상 등을 연구하기에 앞서 자극 전, 중, 후의 생체신호를 기록하고 분석함으로써 VNS의 효과를 검증하고자 한다. VNS의 자극 펄스 세기, 펄스 주파수, 펄스 폭, 세 종류 파라미터를 변화시키며 생체 특성 중 하나인 심박의 변화를 중점적으로 관찰하였다.

2. 연구 방법

실험에는 Sprague-Dawley Rat, male, 8주령이 사용되었다. Isoflurane 3.5 %의 흡입 마취 상태를 유지하며 실험을 진행했다. 실험 쥐의 머리를 고정시킨 후 3개의 전극을 우측과 좌측 forelimb, 좌측 hindlimb에 배치하여 Electrocardiogram (ECG)를 실시간으로 레코딩하였다. 신호 기록 장치로는 Intan Technologies사의 증폭기와 인터페이스 보드 (RHD2000 recording system)를 이용했다.

미주 신경 자극을 위한 수술은 그림 1과 같이 진행되었다. 실험 쥐의 목 경부 정중선을 2~3 cm 절개하고 왼쪽 경동맥에 붙어있는 미주신경을 박리했다. 박리된 미주신경에 자극 전극 (AM systems, 200 μm) 을 감싸고 전기 자극기 (STG4004, Multichannel Systems)와 연결한 후, 실시간으로 자극을 가하며 심박의 변화를 관찰하였다.

자극 펄스는 Bipolar Rectangular Pulse를 사용하였다. 자극 시간은 10 s로 고정하고 펄스 주파수 (10, 30, 60 Hz), 펄스 폭 (0.8, 1.6, 2.4 ms), 자극 세기 (0.4, 0.8, 1.6 mA)에 변화를 주며 각 파라미터 자극마다의 심박수 변화를 확인하였다 (표 1). VNS는 10초간 자극이 가해지고 50초간 쉬는 방식으로 진행하였다.

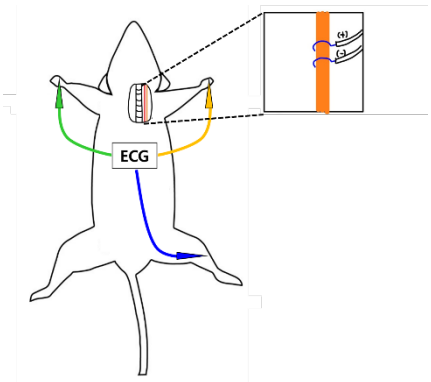


그림 1. 미주신경 자극 및 심박수 측정 실험 모식도

실험	주파수 [Hz]	자극 세기 [mA]	펄스 폭 [ms]
A	10	1.6	0.8
B	30	1.6	0.8
C	60	1.6	0.8
D	30	0.8	0.8
E	30	0.4	0.8
F	30	1.6	1.6
G	30	1.6	2.4

표 1. VNS 자극 파라미터 조건

3. 연구 결과

VNS의 자극 파라미터 조건 별로 심박수의 변화를 관찰하기 위해 표 1과 같이 다양한 신경 자극을 시도하였다. 자극 펄스의 조건은 주파수, 펄스 폭, 자극 세기이며, 자극 전, 중, 후의 심박수를 측정 및 분석하였다. 측정된 생체신호인 심장박동은 실험 쥐의 호흡 및 주변환경의 영향에 따른 저주파 대역의 noise가 함께 기록되었다 (그림 2A). 기록된 noise와 VNS 자극이 인가될 때 발생한 전기적 아티팩트로 인한 신호 관찰의 어려움을 해결하기 위해 주파수 대역필터를 이용한 신호 처리를 하였다 (그림 2B). 또한, Matlab의 peak detection 함수를 이용하여 심박수가 자동으로 계산되도록 하였다. 실험 결과, 심박수는 VNS 자극동안 줄어들었으며 자극 후에는 다시 자극 전과 비슷하게 회복하였다. 심박수의 변화율은 자극 파라미터에 따라 차이가 있었다 (그림 3).

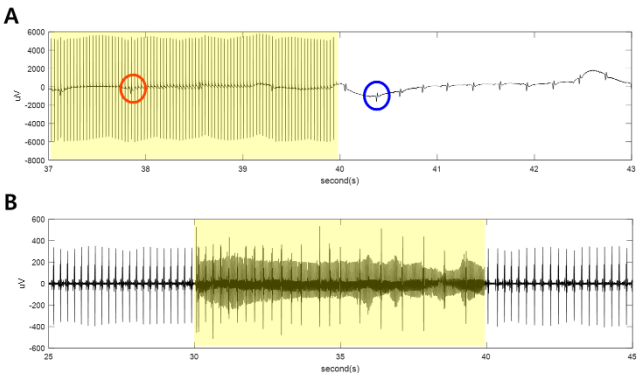


그림 2. VNS 자극 및 심박 측정 및 심박수 분석 결과.
A: 측정된 심박 결과 및 B: 신호 처리 후 결과

설치류의 VNS 자극 전의 심박수는 평균 238 bpm였고, 자극 중은 평균 165 bpm으로 유의미한 감소 양상을 보였다. 또한 그림 2와 같이 자극이 진행될수록 심박수가 점차 느려지는 것을 확인할 수 있었다.

자극 파라미터는 1.6 mA, 30 Hz, 0.8 ms, 10 s를 기준으로 한 뒤, 자극 세기 (0.4, 0.8, 1.6 mA), 주파수(10, 30, 60 Hz), 펄스 폭(0.8, 1.6, 2.4 ms) 값을 조정하며 다양한 자극 파라미터의 효과를 비교했다 (표 1). 첫번째 파라미터 변화인 주파수 조건에서 30 Hz 자극이 약 51 %로 가장 많이 줄었으며, 10 Hz 자극은 92 %로 가장 변화가 적었다 (표 1A, B, C, 그림 3B). 두번째 파라미터인 자극 세기에 변화를 주었을 때 자극 세기가 커질수록 심박수의 감소율이 증가하였다 (표 1B, D, E, 그림 3C). 0.4 mA와 0.8 mA는 각각 82 % 와 87 % 로 감소하였다. 마지막으로 펄스 폭의 변화에 따른 심박수 변화를 관찰하였다 (표 1B, F, G 그림 3D). 펄스 폭이 2.4 ms로 가장 길게 자극을 주었을 때 심박수 변화율은 27 %로 가장 높은 변화율을 보였다. 즉, 가장 심박수가 적게 감소한 파라미터는 1.6 mA, 10 Hz, 0.8 ms이었고, 가장 심박수 감소가 크게 나타난 파라미터는 1.6 mA, 30 Hz, 2.4 ms이었다.

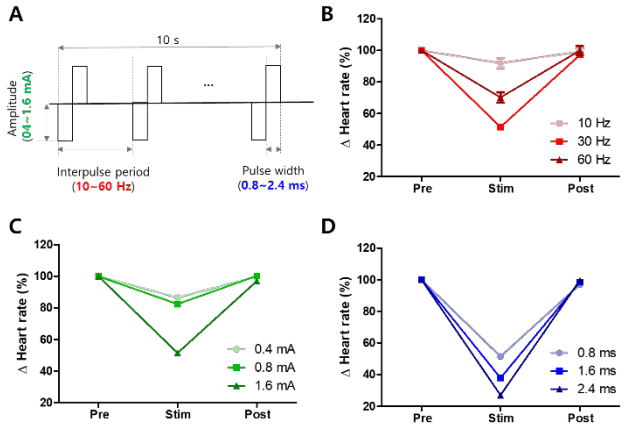


그림 3. VNS 자극 파라미터 별 심박수 변화율 분석 결과.
A: 자극 펄스의 변화 조건, B-D: 주파수, 자극세기, 펄스 폭 조건 별 심박수 변화 결과.

4. 결론 및 향후 연구 방향

펄스 폭과 자극 세기는 크기가 커질수록, 자극 주파수는 30 Hz에서 가장 큰 심박 감소 효과가 나타났다. 향후 장시간 기록과 자극이 가능한 동물형 VNS 시스템 구축에 본 연구에서 확인한 파라미터를 적용하고, 동물 모델에서의 VNS 인지 기능 강화 효과를 확인하고자 한다.

5. Acknowledgement

이 연구는 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(NRF-2022R1I1A40632093)이며, 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1A2C2005062), (NRF-2019M3C1B8090805).

6. 참고 문헌

[1] Z. D. Yu, and G. Seelig. "Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions." *Nature chemistry*,Vol 3, No.2, p.103-113, 2011

[2] Q. Lulu, and E. Winfree. "Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades." *Science,* Vol 332. No. 6034, p.1196-1201, 2011

[3] J. Cheulhee, and A. D. Ellington. "Diagnostic applications of nucleic acid circuits." *Accounts of chemical research,* Vol 47, No.6, p1825-183, 2014

[4]Larsen, L. E., et al. "Clinical Vagus Nerve Stimulation Paradigms Induce Pronounced Brain and Body Hypothermia in Rats." International Journal of Neural Systems **27**(05): 1750016,2017

[5] Annoni, E. M., Xie, X., Lee, S. W., Libbus, I., KenKnight, B. H., Osborn, J. W., & Tolkacheva, E. G. (2015). Intermittent electrical stimulation of the right cervical vagus nerve in salt-sensitive hypertensive rats: Effects on blood pressure, arrhythmias, and ventricular electrophysiology. *Physiological Reports*, *3*(8). https://doi.org/10.14814/phy2.12476

[6] Manta S, El Mansari M, Debonnel G, Blier P. “Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems.” Int J Neuropsychopharmacol. 2013 Mar;16(2):459-70. doi: 10.1017/S1461145712000387.

Difference in neural response to continuous speech stimuli between native and non-native listeners

Luong Do Anh Quan[1], Le Thi Trang[1], 김동석[1], 주효성[1], 최인용[2,3], 우지환[1, 4*]
울산대학교 전기전자컴퓨터공학과[1], 아이오와대학교[2,3], 울산대학교 의공학과[4]

Difference in neural response to continuous speech stimuli between native and non-native listeners

Luong Do Anh Quan [1], Le Thi Trang[1], Dongseok Kim[1], Hyosung Joo[1], Inyong Choi[2,3], Jihwan Woo [1,4*]
[1]Department of Electrical, Electronic and Computer Engineering, University of Ulsan, Ulsan, South Korea
[2]Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA, United States
[3]Department of Communication Sciences and Disorders, University of Iowa, Iowa City, IA, USA
[4]Department of Biomedical Engineering, University of Ulsan, Ulsan, South Korea
[*]jhwoo@ulsan.ac.kr

Abstract

Recently, several researches have been conducted to shed light on the mechanism of speech comprehension in the human brain. Besides investigating how attentional and unintentional conditions or each part of speech (subject, verb, noun, and etc.) affect the process of understanding the sentence, the difference in speech perception between native and non-native listeners has also been widely researched. Most of the previous studies used short-duration speech token (e.g., words, phonemes, and consonant-vowel) as the stimuli to measure the neural response. However, natural speeches are constituted by many tokens, which make the usage of continuous speech as the stimulus more reasonable. Here we examined the difference between native and non-native listeners in perceiving continuous speech, which is played in passive listening condition.

1. Introduction

The mechanism of speech perception in non-native listeners and its difference from native listeners have been investigated for years. However, due to the limitation on insolating the component of brain response to short-duration speech tokens (e.g., words, phonemes, consonant-vowels) [1], it is difficult to interpret the EEG responses to a native or second language in natural conditions. In recent years, multivariate temporal response function has been widely used to investigate the neural responses to continuous speech stimuli [2].

Although recent studies provided potential findings to explain the cognitive processes underpinning speech for non-native listeners, these studies only considered the within-language effect, which used English as the stimulus. However, the cross-language effect also needs to be investigated.

In this study, we aimed to examine the mechanism of speech perception in native and non-native listeners in both within-language and cross-language conditions.

2.Materials and Methods

EEG data were recorded using a 64-channel EEG system from 30 Korean and 20 American participants with normal hearing. Participants were asked to listened to ten English- and ten Korean-natural sentences. Each sentence was repeated 100 times. The experiment consisted of two sessions (one for English and one for Korean) as seen in Figure 1.

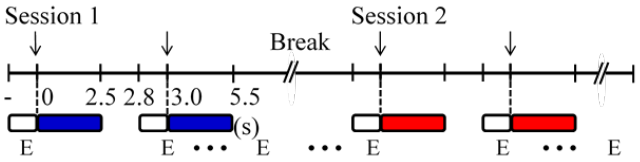


Figure. 1: Experiment protocol

EEG data were preprocessed as following: re-referencing, bandpass filtering, resampling. The acoustic features (speech envelope) and linguistic features (phoneme surprisal, phoneme onsets and semantic dissimilarity) were extracted from the continuous speech stimuli [4]. The temporal response function of EEG data for native and non-native listeners were computed using the detrended cross-correlation function.

3. Results

Figures 2 and 3 show the difference map between native and non-native listeners in temporal response function across 64 channels for English and Korean, respectively. The significance between native and non-native were observed (*p*-value<0.05, FDR-corrected).

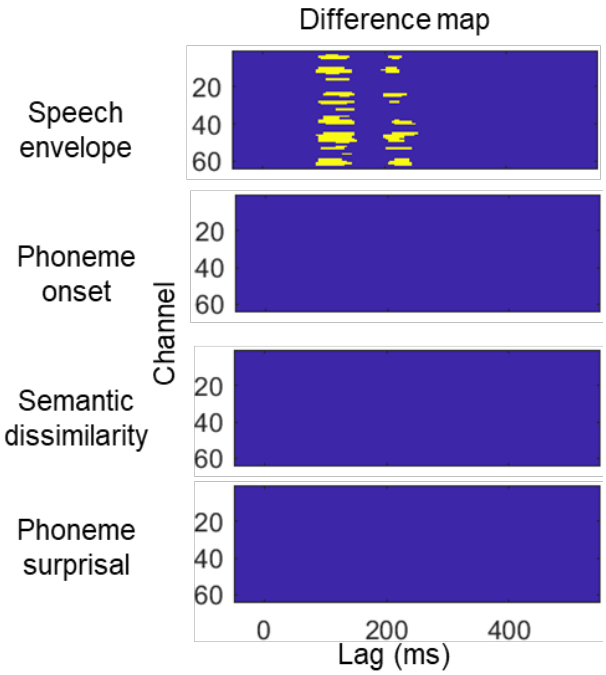


Figure 2: Difference in temporal response function of speech envelope and linguistic features between native and non-native listeners across 64 channels in English case. Yellow color presents significant differences; blue color presents no significant difference.

The temporal response function with the speech envelope showed significant differences between natives and non-natives, whereas no significant difference was observed in linguistic features (phoneme onset, phoneme surprisal, and semantic dissimilarity). These results indicated the dominant impact of speech envelope on the differences in perceiving continuous speech sentences in the native and non-native listeners with passive listening.

This indicated that linguistic features limitedly contribute for speech comprehension process during passive listening. The speech envelope still plays an important role, as seen on the results of temporal response function of speech envelope. We can also observe that the effect of speech envelope in speech perception for both within-language and cross-language conditions.

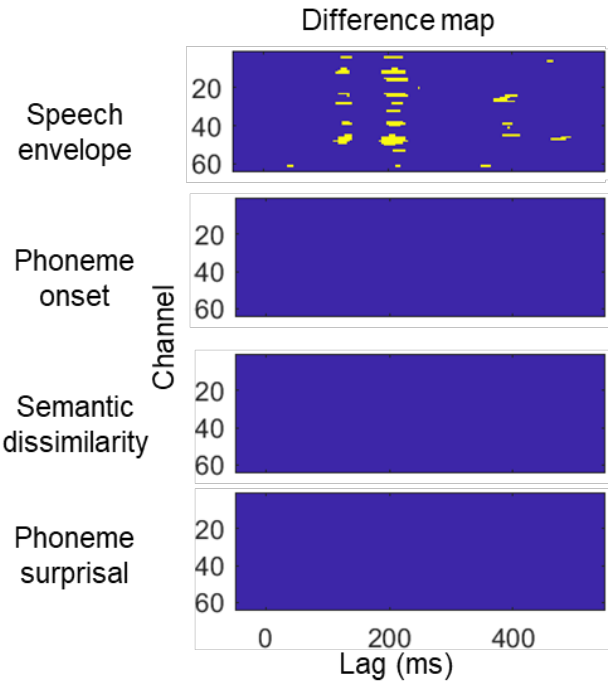


Figure 3: Difference in temporal response function of speech envelope and linguistic features between native and non-native listeners across 64 channels in Korean case. Yellow color presents significant differences; blue color presents no difference.

4. Acknowledgement

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF-2020R1A2C2003319).

5. References

[1] Maddox, R.K. and A.K.C. Lee, Auditory Brainstem Responses to Continuous Natural Speech in Human Listeners. eNeuro, 2018. 5(1).

[2] Crosse, M.J., et al., The Multivariate Temporal Response Function (mTRF) Toolbox: A MATLAB Toolbox for Relating Neural Signals to Continuous Stimuli. Frontiers in Human Neuroscience, 2016. 10(604).

[3] Liberto, G.M.D., et al., Neural representation of linguistic feature hierarchy reflects second-language proficiency. NeuroImage, 2021. 227: p. 117586.

[4] Brodbeck, C., L.E. Hong, and J.Z. Simon, Rapid Transformation from Auditory to Linguistic Representations of Continuous Speech. Current Biology, 2018. 28(24): p. 3976-3983.e5.

P-066

언어 인지에 따른 음소 관련 청각유발전위 반응 연구

전민재[1], 우지환[1, 2*]

울산대학교 전기전자컴퓨터공학과[1], 울산대학교 전기공학부 의공학전공[2]

A study on the phoneme-related potential response according to speech recognition

Min-Jae. Jeon[1], Jihwan Woo[1, 2*]

Department of Electrical, Electronic and Computer Engineering, University of Ulsan, Ulsan, Republic of Korea[1]

Department of Biomedical Engineering, University of Ulsan, Ulsan, Republic of Korea[2]

*jhwoo@ulsan.ac.kr

Abstract

Auditory evoked potential (AEP) is used to evaluate speech recognition. However, it is still a challenge to measure AEP in response to continuous speech, not repetitive simple word. Recent studies showed the proper approach to extract phoneme-related potential (PRP) from the continuous speech. In this study, we preliminary evaluated the PRP as a tool to evaluate speech recognition. The electroencephalography data in response to a natural- and vocoded-continuous storybook were recorded and used to compute PRP. The significant differences between PRPs in responses to natural- and vocoded-storybook were observed.

1. 연구 배경

언어 인지도는 청취자가 이해가능하고 사용할 수 있는 음성 정보의 비율을 정량화 하여 나타낸, 말을 이해하는 정도를 나타내는 값이다[1]. 청각장애 및 난청을 대상으로 언어 인지도를 개선하고 유지하는 것은 언어 치료의 주 목표이며, 언어 인지도의 정확한 측정이 임상에서 청각 모니터링 및 치료방법 결정에 중요한 역할을 한다[2]. 임상에서는 행동학적 방법으로 언어 인지도를 측정하는 방법[2, 3]을 주로 사용하지만, 이러한 측정 결과는 피험자의 언어 처리 능력, 동기부여 및 기억력에 영향을 받기 때문에 주관적 측정의 한계를 가진다[4].

이에 대하여, 청각 기능 및 언어 인지도를 객관적으로 평가하기 위해 소리 자극에 대한 뇌 신호의 변화를 이용하는 연구가 진행되었다[4-6]. 뇌 신호를 이용하여 언어 인지도를 측정하고 예측하기 위한 연구는 다양한 자극을 이용하여 진행되어 왔지만, 최근에는 단순한 자극(pure tone, a word and simple syllabics)보다 실제 의사소통과 유사한 자극(continuous speech)을 측정하기 위한 연구가 진행되고있다[4].

또한, 최근에는 음성에 의한 뇌 신호 반응 연구에서 음소(phoneme)가 음성에 의해 유발되는 뇌 신호에 중요한 요소라고 밝혀졌다[7].

따라서, 본 연구에서는 이야기책(continuous speech)에 의해 유발되는 뇌 신호에서 음소에 대한 뇌 신경 반응을 이용하여 언어 인지도를 평가할 수 있는 방법을 제시하였다. 이야기책에 의해 유발되는 뇌 신호는 음소 단위의 신호로 추출되어 분석되었다. 이야기 책은 정상 소리(natural sound)와 주파수 변조 소리(vocoded sound)로 나누어서 제시 되었으므로, 자극 간 언어 인지 정도에 차이가 있었다. 마지막으로 각각의 소리 조건에 따른 뇌 신호를 비교하여 언어 인지에 따른 뇌 신호의 차이를 평가하였다.

2. 연구 방법

임상 데이터 측정에는 성인 피험자 총 20명(남: 10. 여: 10, 평균연령 21.4±1.7)이 참가하였다. 이들은 모두 언어, 청각장애 병력이 없었고 한국어를 모국어로 사용하는 사람들이다.

뇌 신호 데이터는 소음이 통제되는 측정실에서 측정되었다. 이야기 자극은 한국인 여성의 목소리로 녹음된 소설책 내용을 제시했다. 또, 언어 인지도에 따른 뇌 반응을 측정하기 위해 이야기 자극을 주파수 변조 소리와 정상 소리로 구분하여 제시하였다. 이야기 자극은 주파수 변조 소리(30분)를 먼저 제시하였고, 이어서 정상 소리(30분)를 제시하였다.

측정된 뇌 신호 데이터는 common average reference를 적용하였으며, 2-57Hz 대역 필터를 이용하여 전원 노이즈 및 움직임에 의한 DC오프셋을 제거했다. 이후 독립성분분석(Independent Component Analysis, ICA)를 이용하여 안전도, 근전도 등의 노이즈를 제거했다.

음소관련전위(phoneme-related potential)는 음소 발화 시점(0ms)으로부터 -100ms 전과 발화 후 600ms까지의 데이터를 추출하여 계산되었다 (그림1).

음소관련전위의 평균 주파수 전력(the average power)은 4-9Hz에서 최대치를 보였으므로 2-15Hz의 대역 필터로 전처리 되었다.

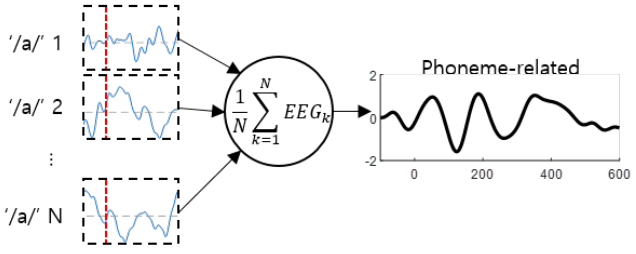


그림1. 뇌 신호에서 음소관련전위 추출 방법

3. 연구 결과

그림2의 A는 정상 소리와 주파수 변조 소리에 대한 평균 음소관련전위를 보여준다. 평균 음소관련전위의 P1, N1 및 P3 구성요소는 peak의 진폭과 peak의 반응 시간의 차이가 나타났다. 피크의 진폭은 주파수 변조 소리의 음소관련전위보다 정상 소리의 것이 더 높게 나타났다. 그림B는 음소관련전위의 topography를 나타낸다.

두 조건의 결과를 통계분석 한 결과(Paired t-test) 유의미한 차이가 R1(50~80ms), R2(110~140ms), R3(170~260ms) 및 R4(350~410ms)로 나타났다.

특히, frontocentral 영역에서 주파수 변소 소리 보다 정상 소리에서 더 강한 R1(positive), R2(negative) 반응이 나타났다. 그러나 주파수 변조 소리는 R4에서 더 강한 반응을 보였다.

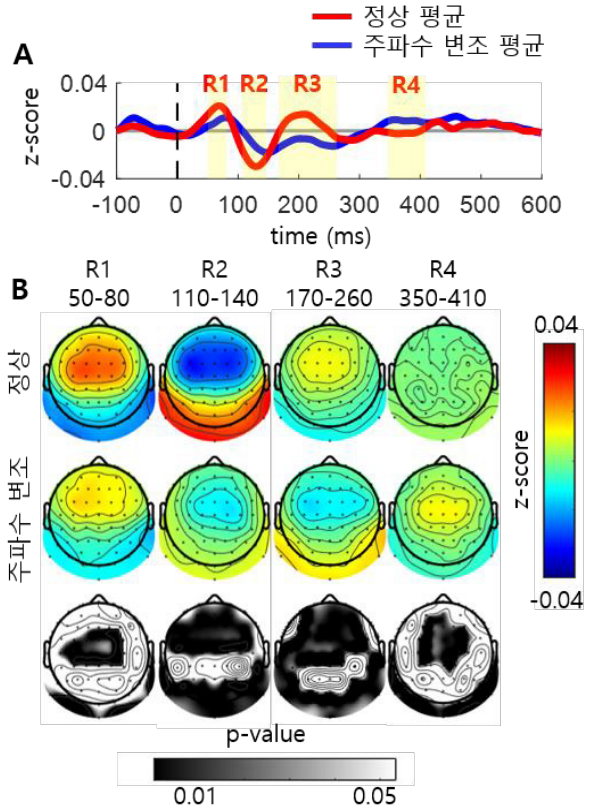


그림2. A. 평균 음소관련전위 (빨강: 정상, 파랑: 주파수 변조, B. 평균 음소관련전위 topography (상단: 정상 소리, 중단: 주파수 변조 소리, 하단: 통계분석 p-value)

그림3은 개별 피험자의 음소관련전위 peak 및 반응 시간에 대한 세부 정보를 보여준다(빨강: 정상 소리, 파랑: 주파수 변조 소리). P1, N1 및 P2 피크는 주파수 변조 소리보다 정상 소리에서 더 크게 나타났다(***: $p<0.001$, **: $p<0.01$, paired t-test). Peak의 반응 시간은 오직 N1에서만 크게 지연된 것으로 확인되었다 (***: $p<0.001$, paired t-test). 이와 같은 언어 인지에 따른 음소관련전위의 변화는, 대상자의 언어 인지도를 객관적으로 평가할 수 있는 지표로 활용 될 수 있다.

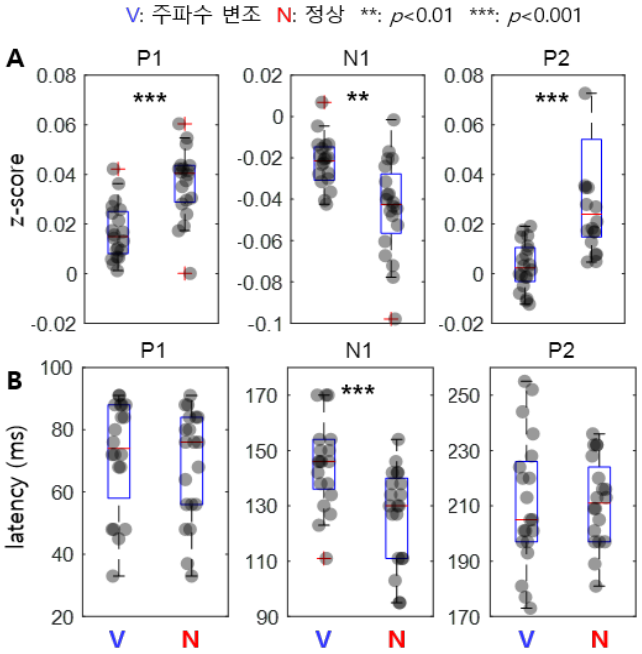


그림3. 피험자 개별 음소관련전위의 peak 진폭 및 반응 시간

4. 참고 문헌

[1] Hornsby, B.W., The Speech Intelligibility Index: What is it and what's it good for? The Hearing Journal, 2004. 57(10): p. 10-17.

[2] Miller, N., Measuring up to speech intelligibility. International Journal of Language & Communication Disorders, 2013. 48(6): p. 601-612.

[3] Lee, J., Standardization of Korean speech audiometry. Audiology and Speech Research, 2016. 12: p. S7-S9.

[4] Vanthornhout, J., et al., Speech intelligibility predicted from neural entrainment of the speech envelope. Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2018. 19(2): p. 181-191.

[5] Iotzov, I. and L.C. Parra, EEG can predict speech intelligibility. Journal of Neural Engineering, 2019. 16(3): p. 036008.

[6] Ding, N. and J.Z. Simon, Cortical entrainment to continuous speech: functional roles and interpretations. Frontiers in human neuroscience, 2014. 8: p. 311.

[7] Khalighinejad, B., G.C. da Silva, and N. Mesgarani, Dynamic encoding of acoustic features in neural responses to continuous speech. Journal of Neuroscience, 2017. 37(8): p. 2176-2185.

P-067

자유롭게 움직이는 동물의 장기간 생리학적 분석을 위한 완전한 이식형 플랫폼의 개발

김서현[1], 유혜지[1], 김현진[2], 진정이[1], 이경남[2], 도영락[2], 이승민[1*]

국민대학교 전자공학과[1]

국민대학교 화학과[2]

Development of Fully implantable platform for long-term physiological analysis in freely moving animals

Seohyeon Kim[1], Hyeji Yu[1], Hyeng Jin Kim[2], Jeong E Jin[1], Keyong Nam Lee[2], Young Rag Do[2], and Seung Min Lee[1*]

School of Electrical Engineering, Kookmin University, Seoul 02707, South Korea[1]

Department of Chemistry, Kookmin University, Seoul 02707, South Korea[2s]

* smlee27@kookmin.ac.kr

Abstract

Wireless, battery-free, and fully subdermally implantable devices have been extensively investigated in recent years, however, current approaches have been limited to acquiring large amounts of data over a wired connection, or only a single biosignal via a fully implantable device. Here, we propose a fully implantable platform that can obtain multiple biosignals including electrocorticography (ECoG), core body temperature (CBT), heart rate (HR) in fully wireless way. The circadian rhythm analysis according to the change in the light environment confirmed that the developed implantable platform can acquire high-quality biosignals for a long period of time. Our results have broad potential in neuroscience and physiology research.

1. 연구 배경

다량의 생체신호를 장기간에 걸쳐 필요로 하는 생리학적, 신경학적, 행동학적 연구를 진행하기 위해서는, 배터리의 한계로 인하여 외부 시스템과 유선으로 연결되는 생체신호 획득 플랫폼을 사용하는 것이 필수적이었습니다. 그러나 이러한 하드웨어들은 일반적으로 단단한 인쇄 회로 기판(PCB) 및 여러 전자부품들로 이루어져 상대적으로 부피가 크다는 것과 유선으로 연결되어있다는 단점으로 인해 불필요한 자극을 증가시키고, 감염에 노출될 확률을 증가시키며, 활동성 저해를 불러일으키는 등 여러 한계점을 지니고 있습니다.

이를 극복하기 위해, 시스템 전체가 완전히 무선으로 동작할 뿐만 아니라 시스템 전체가 실험동물 내에 완전히 이식되는 플랫폼이 개발되고 있습니다. 이러한 플랫폼의 개발은 불안 행동 감소, 사회적 상호 작용 개선, 이동성 향상 및 활동성 강화 등의 장점을 이끌어내며 실험환경의 극적인 개선을 이루어 왔습니다 [1].

하지만 현재 개발되고 있는 이식형 장치들은 단순한 간단 명령들을 반복 수행하는 정도에 그치고 있습니다. 예를 들면, 광유전학에 적용하기 위한 발광 다이오드를 단순하게 켜고 끄는 동작을 반복하거나, 약물전달을 위한 마이크로 펌프에 전원을 켜고 끄는 동작을 반복하는 등 보고되고 있는 이식형 장치들은 단순기능만을 수행한다는 한계를 지니고 있습니다. [2].

본 논문에서는 근거리통신을 이용한 무선전력송신 및 무선데이터송수신을 통해 배터리 없이 완전히 무선으로 동작하며, 플랫폼 전체가 실험동물에 완전히 이식된 채로 장기적으로 생체신호를 획득할 수 있을 뿐만 아니라, 내장된 알고리즘을 통해 실시간 신호 처리를 수행할 수 있는 이식형 플랫폼을 제안합니다. 본 개발은 자유롭게 움직이는 실험동물로부터 양질의 생체신호를 장기간 획득할 수 있음으로 인해, 개선된 실험환경에서의 생리학적, 신경학적, 행동학적 연구를 가능하게 할 것입니다.

2. 연구 방법

실험동물에게 이식된 이후 체내환경에서 움직임에 의한 물리적 손상을 최소화하기 위하여, 유연한 성질을 갖고 있는 양면 동박 적층판(double-sided copper-clad laminate)을

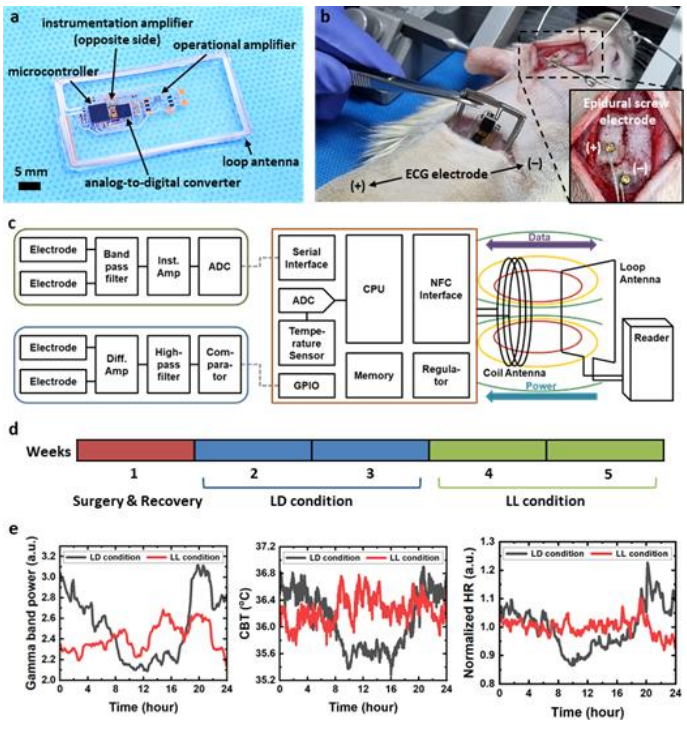


그림 1. (a) 개발된 이식형 장치의 모습. (b) 경막외 나사 전극 및 심전도 전극이 이식되는 모습. (c) 전체 이식형 플랫폼의 기능 블록 다이어그램. (d) 수술과 빛환경 조건을 포함한 실험 시간표. (e) 획득한 감마 밴드 파워, 심부체온, 정규화된 심박수 데이터(LD 조건: 검정, LL 조건: 빨강).

이용하여 회로를 제작하였습니다. 저항, 커패시터, 연산 증폭기(operational amplifier), 계측 증폭기(instrumentation amplifier), 아날로그-디지털 변환기(analog-to-digital converter), 근거리 통신용 단일 칩 시스템(near-field communication system-on-chip)을 포함한 표면 실장 부품을 수작업으로 직접 유연한 회로 위에 배치하였으며, 저온 크림납(solder paste)과 열풍기를 이용하여 조립한 뒤, 전극으로 쓰일 테프론 전선을 인두기를 이용하여 회로와 전기적으로 연결하였습니다. 그런 다음, 잔류 플럭스(flux)를 제거하기 위해 이식형 플랫폼을 초음파 발생기를 이용하여 세척하였으며, 그림 1(a)와 같이 실리콘 봉지재를 통해 캡슐화하여 장기간 방수 성질을 가질 수 있도록 제작하였습니다.

모든 실험에는 Sprague-Dawley (SD) 랫드가 사용되었습니다. 경막외 나사 전극(Epidural screw electrode)과 심전도 전극의 이식 수술 및 피하 내 플랫폼 이식 수술은 2% 이소플로란 (isoflurane) 호흡 마취 하에서 그림 1(b)와 같이 시행되었습니다. 이후 각 랫드는 습도 및 온도가 조절되며 12/12 light/dark (명/암) 주기의 빛조건을 갖는 개별 케이지에서 사육되었습니다.

그림 1(c)와 같이, 이식된 플랫폼의 경막외 나사 전극으로부터 획득된 뇌피질전도(ECoG)는 수동 대역필터와 계측 증폭기를 거쳐 아날로그-디지털 변환기를 통해 디지털 신호로 마이크로프로세서에 전송되었습니다. 이와 동시에 심전도 전극으로부터 얻어진 심전도 신호는 차등증폭기와 수동 고역통과필터를 거친 뒤, 연산 증폭기로 구현된 비교기를 통해 심전도의 R-피크를 검출하였으며, 이를 마이크로프로세서가 외부 인터럽트를 통해 집계함으로써 심박수(HR)를 추출하였습니다. 마지막으로 마이크로프로세서에 내장되어있는 온도센서를 통해 심부체온(CBT)을 획득하고, 근거리 통신을 이용하여 획득한 모든 생체신호 데이터를 외부 서버에 기록하였습니다.

3. 연구 결과

개발된 이식형 플랫폼의 유용성을 검증하기 위하여, 플랫폼이 이식된 실험동물의 사육환경에서 빛 조건을 변화시킨 뒤, 획득한 생체신호를 통해 실험동물의 일주기 리듬 변화를 분석하였습니다. 그림 1(d)와 같이, 이식 수술이 진행된 실험동물은 수술 후 1주일 간의 회복기간을 두었습니다. 이후 12/12 light/dark (LD) 조건에서 2주 간의 생체신호를 획득한 뒤, 12/12 light/light (LL) 조건에서 2주간의 생체신호를 획득하여, 총 4주간 생체신호를 획득하도록 하였습니다.

획득한 생체신호 중 뇌피질전도는 대역 전력 추출 알고리즘을 이용하여 35-45 Hz에 해당하는 감마 밴드 파워 분석을 진행하였습니다. 그림 1(e)의 검정 데이터와 같이, LD 빛환경 조건에서는 20시부터 다음날 8시까지의 dark 조건에서 각성도를 나타내는 지표인 감마 밴드 파워가 높게 나오는 것을 확인할 수 있었으며, 이는 야행성 동물에 해당하는 SD 랫드가 활동하는 시간대와 일치합니다. 반면 그림 1(e)의 빨강 데이터와 같이, LL 빛환경 조건에서는 시간에 따른 감마 밴드 파워의 주기성을 확인할 수 없으며, 파워의 변화 또한 크지 않음을 확인할 수 있습니다.

심부체온과 정규화된 심박수 역시 LD 빛환경 조건(검정 데이터)에서는 약 24시간 주기로 변화하는 일주기 리듬의 형태를 보이고 있으며, SD 랫드의 활동시간대(dark 조건)에 높아지고 수면시간대(light 조건)에 낮아지는 경향성을 뚜렷하게 보이고 있습니다. 반면 LL 빛환경 조건(빨강 데이터)에서는 감마파 파워의 경우와 마찬가지로 주기성을 잃고 진폭이 감소함에 따라 일주기 리듬이 교란되었음을 재확인할 수 있었습니다.

이와 같이 오랜 기간 동안 획득한 생체 신호의 분석을 통해, 별도의 내장된 배터리 없이 무선전력전송 방식으로 동작하는 이식형 플랫폼의 가장 큰 장점인 시스템의 장기간 동작을 확인 및 검증하였습니다. 더불어 획득한 생체신호를 통해 24시간의 주기를 갖는 일주기 리듬을 명확하게 확인하고 LD 및 LL 빛환경 조건에서의 일주기 리듬 변화를 비교분석함으로써, 개발된 이식형 플랫폼이 임상적으로 유의미한 생체신호를 측정해내고 있음을 검증하였습니다. 이러한 연구 결과는 개발된 이식형 플랫폼이 안정적으로 동작하고 신뢰할 수 있음을 의미하므로, 신경 과학 및 생리학 연구 등 광범위한 응용 분야에서 많은 기여를 할 수 있으리라 기대됩니다.

4. Acknowledgements

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2019M3C7A1032579).

5.참고 문헌

[1] G. Shin, A. M. Gomez, R. Al-Hasani, Y. R. Jeong, J. Kim, Z. Xie, A. Banks, S. M. Lee, S. Y. Han, C. J. Yoo, J.–L. Lee, S. H. Lee, J. Kurniawan, J. Tureb, Z. Guo, J. Yoon, S.-I. Park, S. Y. Bang, Y. Nam, M. C. Walicki, V. K. Samineni, A. D. Mickle, K. Lee, S. Y. Heo, J. G. McCall, T. Pan, L. Wang, X. Feng, T.-I. Kim, J. K. Kim, Y. Li, Y. Huang, R. W. Gereau, J. S. Ha, M. R. Bruchas, and J. A. Rogers, "Flexible near-field wireless optoelectronics as subdermal implants for broad applications in optogenetics, " *Neuron*, vol. 93, no. 3, p.509-521, 2017.

[2] Y. Zhang, A.D. Mickle, P. Gutruf, L.A. McIlvried, H. Guo, Y. Wu, J.P. Golden, Y. Xue, J.G. Grajales-Reyes and X. Wang, "Battery-free, fully implantable optofluidic cuff system for wireless optogenetic and pharmacological neuromodulation of peripheral nerves," *Science Advances*, vol. 5, no. 7, pp. eaaw5296, 2019.

P-068

이상 자극을 이용한 광전지기반 망막 보철 시스템에 대한 정량적 접근

이재욱[1*], 정희수[2], 전상범[2], 엄경식[3]

부산대학교 전기전자공학과[1]

이화여자대학교 전자전기공학과[2]

부산대학교 전자공학과[3]

Quantitative Approach to a Photovoltaic Retinal Prosthetic System with Biphasic Stimulation

Jaewook Lee[1*], Heesoo Jeong[2], Sangbeom Jun[2], Kyungsik Eom[3]

Department of Electrical and Electronics Engineering, Pusan National University, Busan, Korea[1]

Department of Electronic and Electrical Engineering, Ewha Womans University, Seoul, Korea[2]

Department of Electronics Engineering, Pusan National University, Busan, Korea[3]

*wodnr5093@pusan.ac.kr

Abstract

Retinal prostheses (RP) have been proposed for vision restoration, and photovoltaic-based RP is gaining attention as a source-integrated device because the voltage and current for stimulating the retinal nerve are generated by external light irradiation. However, conventional photovoltaic RP is limited to monophasic pulse stimulation, and it causes damage due to charge accumulation. To overcome this, we proposed a biphasic photovoltaic neurostimulation system by bidirectionally arranging photovoltaic cells, which supply positive and negative pulses respectively. Single-phase pulse characterizations in unidirectional arrays of photovoltaic cells were conducted for the precise charge balance used in the system. Through these results, we quantify the actual delivered currents and charges to neural targets and identify the usable range of signals by the system, considering their electrobiological and optical properties.

1. 연구 배경

오늘날까지 망막 색소 변성증 (Retinitis Pigmentosa), 혹은 노인 황반 변성 (Age-related Macular Degeneration)등 광수용체의 장애를 극복하기 위한 전기 망막 보철 (Electronic Retinal Prosthesis), 광유전학 (Optogenetics) 등의 기술이 개발되어 왔다 [1]. 그 중 광전지(Photovoltaic, PV) 소자를 이용한 전기 망막 보철 장치는 별도의 전원공급 없이 동작하며 간소한 집적 구조를 가져 외과적 수술이 간편한 이점을 가진다. 하지만 광전지 소자 기반의 망막 보철은 망막 내에서 발생하는 자극 신호는 단상 (Monophasic) 형태로 형성이 되어 전하가 누적되어 신경 및 전극이 손상이 될 있는 한계가 존재한다 [2]. 이를 해결하기 위해 광전지 장치를 분리된 공간에 양방향으로 배치, 시간간격을 두어 빛을 조사함을 통해 자극 목표에 대해 양방향으로 전류가 공급이 되어 전하 누적이 없는 이상 (Biphasic) 자극 신호를 공급하는 시스템을 구성하였다.

본 연구에서는 광전지에서 실제 신경 반응을 만들 수 있는 이상 자극의 형태로 출력하기 위해 이용되는 요소들을 정량적으로 파악한다. 실험 시 신경자극의 신호가 이상 자극 신호로 공급될 때, 각 상 (Phase)은 단상의 대칭형태로 기본 자극 신호를 구성한다. 따라서 전체 자극 신호를 표현하기 위해 단상의 신호를 생성하기 위하여 필요로 한 요소들의 특성 파악한다, 즉 광전지 자체의 특성을 정량적으로 분석하고 이를 기반으로 전기생리학적, 광학적 특성을 포함하여 실제 자극 목표에 주입되는 전류 및 전하량을 구하기 위한 모델링 과정을 설명하고자 한다.

2. 연구 방법

신경 자극 신호로 이용될 그림 1. (c)와 같은 전압 파형을 생성하기 위해 다음의 세 요소의 특성을 파악한다. 망막

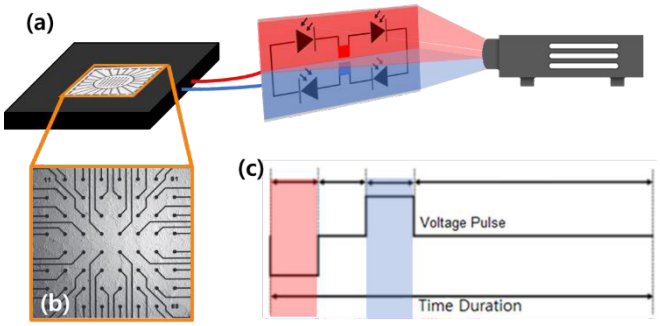


그림 1. 망막 신경을 이상 신호로 자극하기 위해 양방향으로 배치한 광전지에 프로젝터를 이용해 빛을 조사한다. (a) 이상 신호를 공급하기 위한 Micro-Electrode Array (b)과 생성하고자 시간에 따른 이상 신호의 형태 (c).

보철 시스템에 이용된 DLP (Digital Light Processing) 프로젝터에서 출력되는 광원과 이를 조사받아 신경 자극 신호를 생성해내는 광전지 소자의 전기적 특성과 망막에 전달하는 데 이용되는 MEA (Micro-Electrode Array, 그림 1 (b))의 전기화학적 특성이다.

이용된 DLP 프로젝터 (DLP2010evm-lc, Texas Instruments, 텍사스, 미국)는 사용자가 원하는 이미지와 타이밍 도메인을 입력하여 공간적, 시간적 패턴을 가지는 상을 출력할 수 있다. 이때 나타나는 광학적 특성 분석을 위해서 DLP 프로젝터로부터 14 cm떨어진 지점에서 실험에 이용된 광원인 Blue LED의 전류를 101~769 mA까지, 100 mA 단위로 조절하며 광 검출기 (S120C, Thorlabs. Inc, 뉴저지, 미국)와 콘솔 (PM100D, Thorlabs. Inc)을 두어 방사 조도 (G)를 측정했다. 또한 대부분의 디스플레이 장치의 특성상 조사

영역 중심에서 외각으로 가면서 방사 조도는 감소가 되어 일정한 전류를 광원에 공급하여도 외각에서 조사받는 광전지의 출력은 감소하게 된다. 이를 분석하기 위하여 Blue LED에 101mA를 공급할 때 DLP 프로젝터로부터 14cm 떨어진 지점의 중심에서 광 검출기를 0.5cm 간격으로 배치하여 방사 조도의 균일성을 측정하였다.

광전지에서 생성된 출력을 자극목표로 전달하기 위해 구성된 MEA (60pMEA200/30iR-ITO-pr, Multi Channel Systems MCS GmbH, 로이틀링겐, 독일)는 PBS (Phosphate Buffered Saline)와 함께 신경 자극을 위한 인터페이스를 구성한다. MEA의 임피던스 등가 선분은 전극 계면에 의한 정전용량성분 (Cd)과 전자 전달 저항 (Rc)을 병렬로 구성하고 전해질에 의한 특성에 대한 저항 (Rt)를 직렬 연결하여 표현할 수 있다 (그림 3. (a)). 각 성분의 크기는 3전극 기반의 포텐시오스탯 (Potentiostat)을 이용하여 주파수에 대한 임피던스 특성을 측정, ZView (Version 2.1c, Scribner Associates, Inc., 노스캐롤라이나, 미국)를 이용한 곡선 피팅을 거쳐 특성을 수치화 했다.

구성된 시스템에 의해 신호를 형성하는 광전지 (KXOB25-04X3F-TB, ANYSOLAR Ltd, 경기도, 대한민국)는 상용 소자로서 표준 광량 (조도 = 1000W/m^2, 대기질량 = AM 1.5 G) 아래에서 측정되는 특성으로 실험에 이용된 광원의 특성은 이와 큰 차이가 있다. 따라서 해당 환경에 대한 광전지의 전류-전압 특성을 파악하고자 DLP 프로젝터와 DC 전원 공급기(Keithley 2200, Tektronix, 오리건, 미국), 오실로스코프(MSO2024b, Tektronix)를 통해 밝기와 바이어스 전압에 따른 전류변화를 측정했다.

3. 연구 결과

DLP 프로젝터의 광원에 대한 전류 별 방사조도 측정 결과는 최저 8.08 W/m^2, 최대 24.7 W/m^2 로, 표준 광량 대비 40배 이상의 차이가 나타났다 (표 1). 또한 조사 중심과의 거리 x (단위: cm)에 따른 균일성은 조사면의 중심 조도를 기준 (G_0), 외각 지점($G(x=4)$)에서 79.6 %까지 감소한 것을 확인할 수 있다 (그림 2.). 해당 측정 결과는 데이터 피팅을 통해 식 1와 같이 가우시안 함수의 형태로 표현된다.

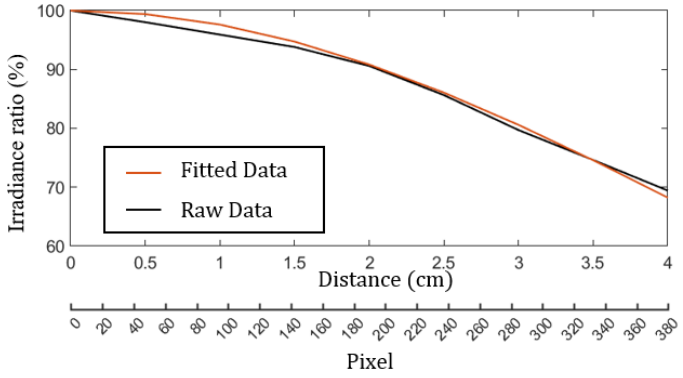


그림 2. Digital Light Processing 프로젝터의 수평방향 방사 조도 균일도.

$$G(x) = G_0 \cdot \left(\frac{14}{\sqrt{14^2 + x^2}}\right)^2$$

포텐시오스탯을 통해 측정된 MEA의 전극계면에 의한 정전용량성분 및 저항성분은 주파수에 대한 임피던스로 표현된다 (그림 3). Zview를 통해 구한 Rs, Cd, Rt는 각각 121 Ω, 5.7 nF, 6.7 MΩ 이며, 자극 실험에서 이용된 시간 패턴의 주파수는 1 kHz로, 해당 지점의 등가 임피던스 크기는 218 kΩ이다 (그림 3. (b)).

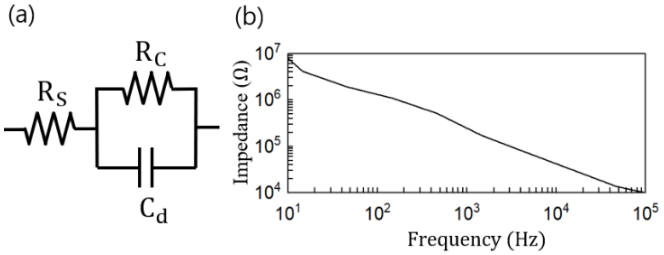


그림 3. Micro-Electrode Array의 단일 전극에 대한 등가 회로 (a) 및 주파수에 대한 임피던스 크기 (b)

광전지에 광원이 조사되어 나타낼 때 발생되는 전류-전압의 관계를 나타내는 방정식은 데이터 피팅을 통해 얻은 파라미터를 이용하여 식 2의 형태로 표현된다.

$$I = 1.14 * 10^{-7}\left(e^{\frac{V_d}{2.34*n*V_t}} - 1\right) - 4.65\,G(x)$$

여기서 V_d은 광전지의 양단의 전압, V_t은 열전압 (Thermal Voltage)이며, n은 상용 광전지 내 셀의 수로 3과 같다. 해당 식 2의 마지막 항에 표1의 정보와 식 1을 이용, 특정 광원이 출력될 때, 조사영역의 중심으로부터 x cm 떨어진 지점의 광전지에서 형성되는 전류 및 전압을 파악할 수 있다.

실제로 이전 실험에서 해당 과정을 통해 신경이 전기 자극에 의해 반응한 경우는 펄스 1회에 7.98 uA가 공급된 경우로, 이때 5 nC이상의 전하가 주입됨을 알 수 있으며, 이는 해당 시스템에서 신경 반응을 유도하기 위한 전하공급량을 제공이 가능하다는 것, 동시에 각 요소들을 특성을 정량적으로 조정할 수 있음을 보인다. 또한 별도의 광원 혹은 광전지를 이용시 요구되는 성능의 수준을 결정하는 척도로 이용될 수 있을 것이다.

Current on LED (mA)		101	200	300	400	500	600	700	769
Irradiation (W/m^2)		8.08	11.6	14.7	17.6	20.1	22.3	24.0	24.7
Injecting Current by # PV Cell (μA)	N=2	4.52	4.84	5.06	5.24	5.33	5.46	5.51	5.55
	N=4	7.98	8.53	8.92	9.24	9.40	9.63	9.71	9.79

표 1. 프로젝터의 Blue LED에 인가하는 전류와 광전지 소자의 개수에 따라 MEA를 통해 공급되는 전류

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF)와 BK21PLUS, 4차 산업혁명 ICT 융합을 위한 창의적 인재 교육 및 연구 프로그램의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2020R1C1C1010505)

5.참고 문헌

[1] Sachs, H. G. & Gabel, V. P. Retinal replacement the development of microelectronic retinal prostheses - Experience with subretinal implants and new aspects. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* vol. 242 717–723 (2004).

[2] Merrill, D. R., Bikson, M. & Jefferys, J. G. R. Electrical stimulation of excitable tissue: Design of efficacious and safe protocols. *Journal of Neuroscience Methods* vol. 141 171–198 (2005).

P-069

웨어러블 애플리케이션을 위한 액체금속 기반 스트레인 센서의 간단하고 빠른 제작 기술

김병진[1], 이동현[2], 김도건[3], 정준수[4]
부산대학교 건설융합학부[1]
부산대학교 기계공학부[2]
부산대학교 바이오소재과학과[3]
부산대학교 의생명융합공학부[4]

Simple and Rapid Fabrication of Liquid Metal-based Stretchable Sensors for Wearable Applications

Byung-Jin Kim[1] Dong-Hyeon Lee[2], Dougun Kim[3] and Joonsoo Jeong[4*]
Urban, architecture and civil engineering[1],
Mechanical engineering[2],
Department of Biomaterials Science[3]
Biomedical Convergence Engineering[4], Pusan National University, Korea
*joonsoo_jeong@pusan.ac.kr

Abstract

We introduce a highly stretchable and flexible electrophysiological sensor patch enabled by a simple and rapid fabrication method using photolithography-free microfluidic channels and easily injected liquid metal (LM) . The feasibility of the device was demonstrated by a flexible patch with a strain sensor.

1. 연구 배경

웨어러블 기반의 무선 바이오 센싱 플랫폼은 특히 의료 서비스에 대한 접근이 제한된 장소에서 유용한 의료 솔루션을 제공할 수 있다. 이러한 웨어러블 센서는 곡면이 많은 신체부위에 잘 붙으며 신축성이 뛰어난 소재로 제작함으로써 낮은 탄성계수를 가지며 기계적 변형이 많은 피부 위에서 안정적인 바이오 센싱이 가능하다는 이점이 있다. PDMS는 부드럽고 유연하며 적절한 탄성을 지니고 생체적합도가 높아서 다양한 웨어러블 분야서 주목받아왔다. PDMS는 주로 금과 같은 금속 또는 전도성을 지닌 고분자 물질을 이용하여 전극으로 제작이 되어 왔다. 그러나 PDMS와 고체 금속 기반의 디바이스는 둘 사이의 탄성계수 차이로 인해 기계적인 변형이 가해질 경우 금속이 쉽게 끊어진다는 문제가 있었다.

이러한 고체 금속 전도체의 한계를 해결하기 위한 대안으로 갈륨(Ga) 기반의 액체금속(EGaIn)을 사용하였다. 갈륨 기반의 액체금속은 낮은 독성과 높은 전기전도성, 그리고 생체적합성이 좋은 소재로 주목을 받았다. 이를 기반으로 한 액체금속 센서에 대한 연구에서 액체금속 센서는 높은 신축성과 재구성성(reconfigurability), 그리고 자가 치료(self-healing)과 같은 기존 고체 전도체를 전극으로 하는 센서들과 다른 특징들을 보여주었다. 그러나 액체금속 기반의 센서는 액체 금속 패턴을 유지하기 위해 이를 밀봉(encapsulation)하는 과정이 필요한데 일반적으로 미세 유체관(microfluidic channel) 구조속에 액체금속을 채우는 방식을 사용한다. 그러나 이러한 미세 유체관을 제조하기 위해서는 포토리소그래피 공정과 같은 복잡하고 특수한 장비와 설비가 필요하다는 단점이 있었다.

따라서 본 연구에서 특수한 미세공정 설비가 필요 없이 간단한 도구와 저가의 재료를 이용하여 미세 유체 채널을 간단하고 신속하게 제작할 수 있는 액체금속 기반 스트레인 센서에 대하여 소개하고자 한다.

2.연구 방법

1) PET-Al 주형(mold) 제작: 100μm 두께의 PET 손 코팅 필름에 UV 레이저로 패턴을 새긴다. 패턴이 생긴 PET 필름의 불필요한 부분을 제거하고 이를 알루미늄 접시에 부착한다.

2) PDMS 이중주조 (double casting): PET-Al 주물위에 PDMS, 경화제 용액(10:1; SYLGARD 184, Dow)를 부어주고 PDMS mold를 완성한다. PDMS 주형에 산소 플라즈마 처리 후 에탄올 용액에 담가 진공 챔버에서 30분간 둔다. 이를 통해 PDMS 주형의 표면은 소수성에서 친수성으로 바뀌어 이 후 PDMS 패턴면이 잘 떨어질 수 있게 된다.

3) PDMS 미세 유체관(microfluidics) 완성: PDMS 주형위에 PDMS 용액(15:1)을 스핀 코팅 (300rpm, 15s) 후 80℃ 오븐에서 30분간 큐어링한다. PDMS 주형에서 패턴이 있는 유체관의 상부를 떼어내고 위와 같은 조건으로 PDMS 하부 면을 제작한다. 각각의 두께는 500μm이다. 상부 면에 액체금속이 들어갈 구멍을 3mm 펀치로 뚫어주고 각 면에 산소 플라즈마 처리 후 부착하고, 핫 플레이트 위 90℃에서 60분 동안 양생 후 완성한다.

액체금속 주입: 뚫어 놓은 상부의 주입구에 EGaIn 방울을 떨어뜨린 후 그 위에 PDMS 용액(15:1)로 얹어주고 80℃ 오븐에서 30분간 양생한다. 액체 금속이 들어있는 PDMS 막을 손가락으로 지그시 눌러 채널 내부를 채운다. 제작된 센서의 단면을 조사해 본 연구의 제작과정이 충분한 재현성을 지니는지 조사했고 인장 스테이지 위에서 10%, 20%, 30%, 40%의 변형율로 인장시키는 동시에 저항 값 변화를 측정하여 센서의 전기 물리학적 성질을 조사하였다.

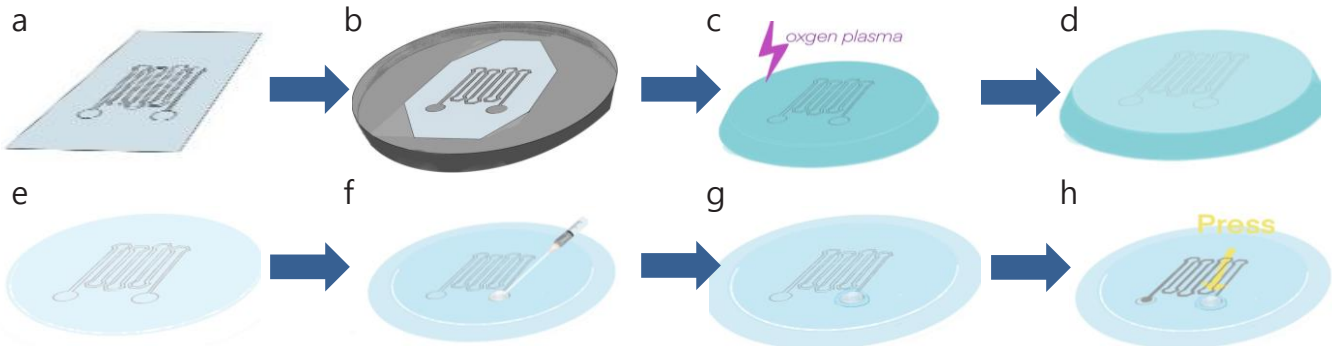


그림 1. 제작과정에 대한 일러스트 a) PET 필름에 UV레이저패터닝. b) 알루미늄 접시에 패턴부분 부착 c) 완성된 PDMS 주형에 플라즈마 처리 d) PDMS (15:1) 스핀 코팅 e) 상부 면 주입구를 펀치로 뚫기 f) 상하부면 부착 후 주입구에 액체금속 얹기. g) PDMS로 액체금속을 덮는다 h) 큐어링 후 액체금속 방울을 눌러 주입.

3. 연구 결과

미세 유체관의 제작 재현성을 조사하기 위해 채널의 폭이 300μm에서 200μm로 줄어드는 미세 유체관을 제작하였고 이를 반으로 잘라 단면을 조사해 본 결과, PDMS 주형의 단면과 자른 미세 유체관의 단면이 형태에서 유사성이 높았고 그 크기 또한 같았음을 알 수 있었다(그림 3.)
센서의 전기물리적 성질은 그림 4. 에서 보는 것처럼 각 인장 변형율에 비례하게 저항 값이 변화하였고 (그림 4.), 30% 변형율에서 1000번 반복 인장-수축 실험 동안 일정한 저항 값을 가지는 것을 확인할 수 있었다. (그림 5.)

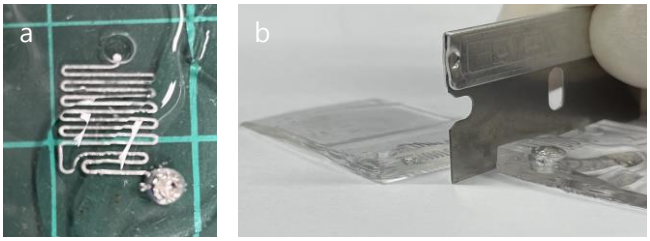


그림 2. a) 액체 금속이 채워진 200, 300μm의 미세 유체관. b) 단면 관찰을 위해 면도날로 이등분.

액체 금속의 높은 전도성과 낮은 탄성계수와 같은 성질은 유연하고 신축성이 좋은 소재와 결합을 통해 신체의 다양한 곡면에 적용가능한 센서 제작을 가능하게 할 것이다. 편리하고 빠른 제작 방식과 간편하게 구할 수 있는 제작 방법은 센서의 형태를 제작함에 있어서 접근하기 쉬우면서 제작 중간에 디자인이나 방향을 바꾸어도 부담스럽지 않다는 의미가 있다. 또한 액체금속 센서의 다소 낮은 게이지 인자 (GF=~2)를 통해 신체의 곡률이나 움직임에도 일정한 전류공급이 가능한 전기자극기의 가능성을 고려해볼 수 있다.

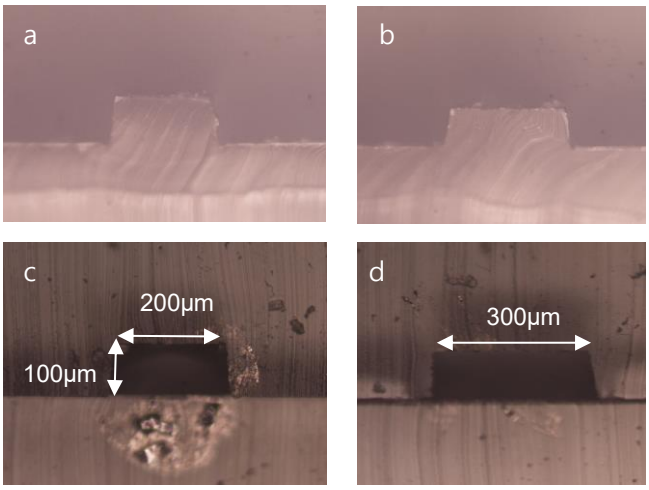


그림 3. 미세유체관과 PDMS 주형의 단면도. a) 200μm 패턴의 주형. b) 300μm 패턴의 주형. c) 200μm 패턴, d) 300μm 패턴의 미세유체관

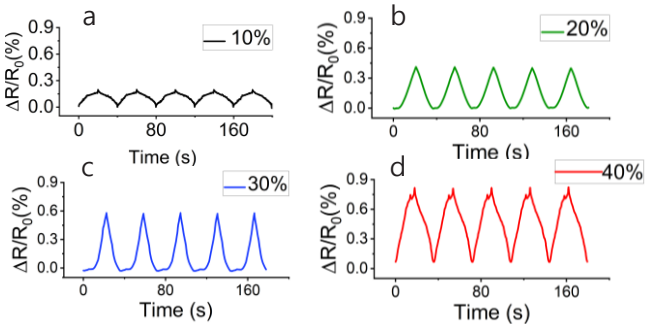


그림 4. 센서의 각 변형율에 따른 저항 값 변화. a) 10%. b) 20%., c) 30%. d) 40%. Gauge Factor=~2

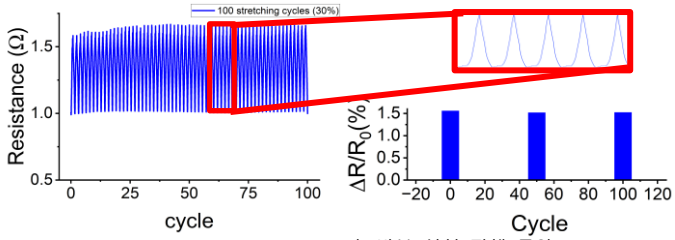


그림 5. 30% 변형율의 1000번 인장수축 반복 실험 진행 동안 저항 값 변화

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (KMDF_PR_20210527_0006)

5.참고 문헌

[1] Kim, S. H., Lee, S., Ahn, D., & Park, J. Y. (2019). PDMS double casting method enabled by plasma treatment and alcohol passivation. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, *293*(April), 115–121.

[2] Dickey, M. D. (2017). Stretchable and Soft Electronics using Liquid Metals. In *Advanced Materials* (Vol. 29, Issue 27). https://doi.org/10.1002/adma.201606425

P-070

초음파 공명 산란을 이용한 하이드로겔 마이크로비드 센서

변은정[1], 황희진[1], 김정윤[1], 송승현[1*]
숙명여자대학교 전자공학과[1]

Ultrasonic resonant scattering-based hydrogel microbeads sensor

Eunjeong Byun[1] , Heejin Hwang[1] , Jungyoon Kim[1] , and Seunghyun Song[1*]
[1] Department of Electrical Engineering, Sookmyung Women's University, Seoul, South Korea
*shsong.ee@sookmyung.ac.kr

Abstract

Hydrogel, hydrophilic polymer, is a versatile material that undergoes volume change in response to the external stimuli such as pH, DNA, light, temperature, glucose and more, which makes them ideal for in-situ biochemical sensor applications. However, the interrogation of the hydrogel's volume change in a biological setting (i.e. in the form of implanted device) has been challenging. Many methods have been developed to translate the volume change into measurable signals. While successful, most of the methods require either extra circuitry or component, limiting the overall dimension of the sensor in the mm-scales. In this work, we report an ultrasonic resonant scattering-based readout scheme for hydrogel microbeads, where the volume of the collection of hydrogel microbeads can be inferred from the frequency of resonant scattered ultrasound. Using this principle, we demonstrate pH measurement using the hydrogel microbeads sensors by observing the frequency shift of the scattered ultrasound.

1. 연구 배경

친수성 고분자인 하이드로겔은 온도, pH, 빛, DNA[1-6]과 같은 외부 자극에 반응하여 부피 변화를 겪는 다용도 물질로서, *in-situ* 생화학 센서 응용에 이상적이다. 그러나 생물학적 환경(예: 이식된 장치의 형태)에서 하이드로겔의 부피 변화를 감지하는 것에 관한 연구는 계속해서 진행되고 있다. 부피 변화를 측정 가능한 신호로 변환하기 위해 많은 방법이 보고되었지만[2,3,6], 대부분의 방법은 추가 회로 또는 구성 요소가 필요하여 센서의 전체 규격이 밀리미터(mm) 단위 이상으로 제한되는 한계를 가진다.

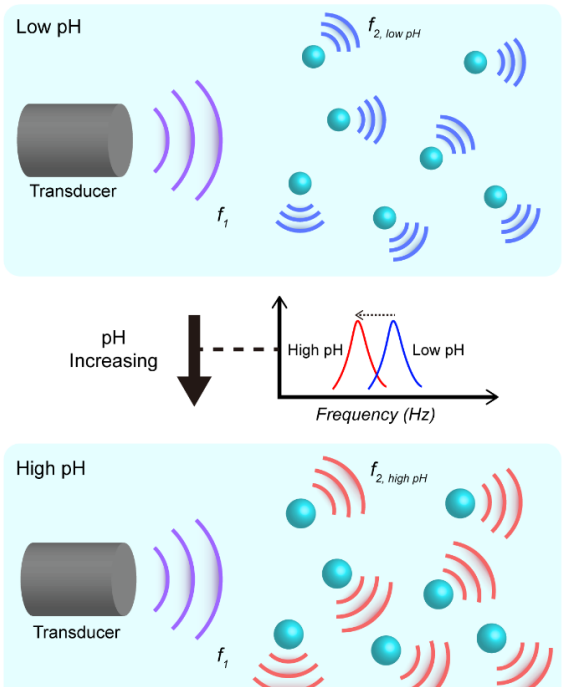


그림 2. 하이드로겔 마이크로비드 센서의 초음파 공명 산란

본 연구에서, 우리는 하이드로겔 마이크로비드를 초음파 공명 산란 기반으로 측정하는 시스템을 보고한다. 그림 1은 측정원리를 도식적으로 나타낸다. pH 민감성 아크릴아미드 하이드로겔비드는 수용액에 현탁된다. 입사된 초음파 내에서, 하이드로겔 마이크로 비드는 마이크로 비드가 번갈아 팽창하고 수축하는 볼륨 모드에서 파동을 받는다. 이때, 마이크로비드의 공명은 비드의 치수 및 계수에 의해 결정된다[7,8]. pH 변화는 마이크로비드의 치수와 유효 계수 변화에 따른 부피 변화를 유도하기 때문에 마이크로비드의 공명 주파수의 변화를 통해 로컬 pH를 측정할 수 있다.

2. 연구 방법

하이드로겔 마이크로비드 제작

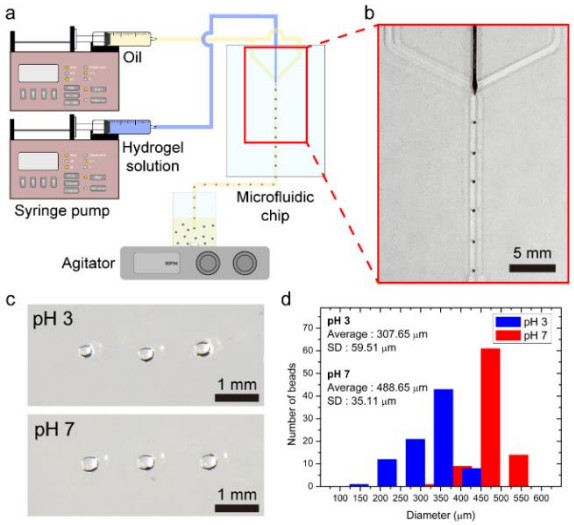


그림 1. 하이드로겔 마이크로비드 (a) 미세유체칩을 이용한 하이드로겔 마이크로비드의 제조과정과 (b) 미세유체칩. (c) 각 pH 수준에서의 마이크로비드의 광학현미경 이미지 및 (d) 마이크로비드 직경 히스토그램

액적 기반의 미세유체칩을 이용하여 균일한 크기 분포를 갖는 하이드로겔 마이크로비드를 제조하였다. (그림 2a) 요약하면, 상기 미세유체칩은 T자형의 접합부로 접합된 3개의 유입구를 가지며, 상기 하이드로겔 (레시피는 다음 레퍼런스를 따름[2,3]) 전구체 용액은 주사기 펌프를

이용하여 일정한 속도로 중간 채널을 통해 흘렀다. 오일이 2개의 사이드 채널을 통해 흐르면서 하이드로겔 전구체 용액의 연속적인 흐름이 끊어져 채널 내에서 하이드로겔 전구체 방울이 생성되었다. 전구체 액적은 그림 2b에 도시된 바와 같이 하이드로겔 마이크로비드를 형성하는 미체유체 채널 내에서 중합된다. 채널 내에서 중합된 마이크로비드는 오일이 담긴 비커로 수집되었으며 이후 에탄올과 증류수로 세척하여 잔류 오일을 제거했다. 각 pH 수준에서 마이크로비드의 크기 분포를 확인하기 위해 50개의 비드를 무작위로 선정하여 광학 현미경(Leica, Germany)으로 측정하였다.

하이드로겔 마이크로비드의 대표적인 광학현미경 이미지는 그림 2c와 같고, 각각 pH 3과 pH 7에서 평형을 이루었다. 히스토그램을 통해 마이크로비드의 평균 지름이 pH 3에서 307 μm 이고 pH 7에서 465 μm 로, pH 3에서 pH 7로 변화할 때 마이크로비드의 평균 지름이 1.6 배 정도 차이나 나는 것을 볼 수 있다.

초음파 공명 산란 실험 설정

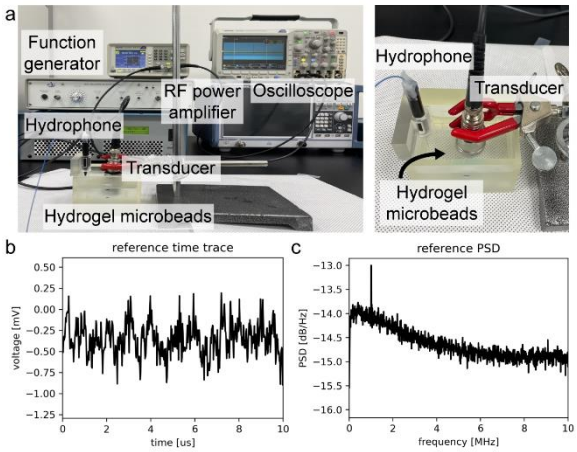


그림 4. 초음파 공명 산란 (a) 실험 셋업. (b) 하이드로폰으로 측정한 시간에 따른 전위차 및 (c) FFT 그래프

그림 3a는 초음파 발생 하에서 마이크로비드의 공진 산란을 측정하기 위한 실험 셋업을 나타낸다. 여기된 초음파(그림 1에서 f1으로 표시)에 대한 산란된 초음파(그림 1에서 f2로 표시)의 신호 대 잡음비를 향상시키기 위해, 수조 내에 초음파 변환기와 하이드로폰을 서로 수직으로 위치시켰다. 초음파 변환기(Olympus, USA)는 전력 증폭기에 연결된 기능을 사용하여 공진 시 연속 방식(continuous mode)으로 구동되었다.

광섬유 하이드로폰(Precision Acoustics, UK)으로 측정한 대표적인 시간에 따른 전위차 그래프에서 사인파 신호가 관찰되는 것을 그림 3b에서 확인할 수 있다. 그림 3c는 해당 전력 스펙트럼 밀도(PSD)가 1 MHz에서 명확한 공명 피크를 갖는 것을 보여준다.

3. 연구 결과

실험 셋업과 하이드로겔 마이크로비드의 크기 분포를 확인한 후, 초음파 공진 산란을 통해 마이크로비드 크기를 추정하였다. pH 완충 용액에서 평형상태인 하이드로겔 마이크로비드는 점진적으로 수조에 첨가되었으며, PSD의 변화는 그림 4a-b와 같다. 1 MHz 피크의 점진적인 감소(여기 주파수에 해당)와 하이드로겔 마이크로비드의 공명 산란으로 인한 저주파 신호 발생의 두 가지 추세가 관찰된다. 하이드로겔에 의한 비선형 산란 초음파의 PSD는 측정된 PSD로부터 레퍼런스(하이드로겔 마이크로비드 없음.) PSD를 제거하여 얻어졌다(대표적인 정규화된 그래프을 그림 4c에 나타내었다). 각 pH에서 평형상태인 하이드로겔 마이크로비드에 의한 산란 초음파의 PSD를 비교함으로써 500kHz (pH 3) 근처의 저주파 성분이 약 300kHz (pH 7)로 이동하는 것이 관찰되었다. 주파수는 마이크로비드의 직경에 반비례하며, 본 실험에서의 주파수 편이가 그림 2에서 관찰된 하이드로겔 비드의 팽창률과도 잘 일치함을 확인하였다.

$$\frac{f_{pH3}}{f_{pH7}} = 1.67 \approx \frac{r_{pH7}}{r_{pH3}} = 1.6$$

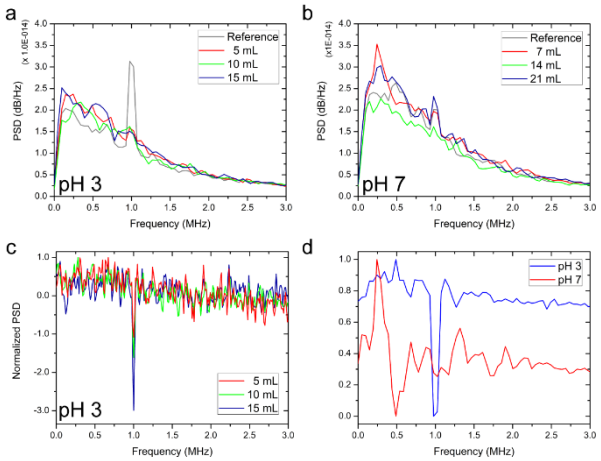


그림 3. 초음파 공명 산란 결과 (a) pH 3에서의 FFT raw data, (b) pH 7에서의 FFT raw data. (c-d) 하이드로겔에 의한 비선형 산란 초음파 (pH 3)

본 연구를 통해 pH 변화에 의한 하이드로겔 마이크로비드의 치수 및 유효 계수 변화가 부피 변화를 유도함을 확인하고, pH 차이에 따른 마이크로비드 공명 주파수의 변화를 통해 로컬 pH를 측정할 수 있음을 실험적으로 검증하였다.

4. 참고 문헌

[1] A. G. Athanassiadis, Z. Ma, N. Moreno-Gomez, K. Melde, E. Choi, R. Goyal, P. Fischer, *Chem. Rev.* **2021**, *122*, 5165.

[2] J. Nam, E. Byun, H. Shim, E. Kim, S. Islam, M. Park, A. Kim, S. H. Song, *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, *8*.

[3] S. H. Song, J. H. Park, G. Chitnis, R. A. Siegel, B. Ziaie, *Sensors Actuators B Chem.* **2014**, *193*, 925.

[4] N. Kashyap, N. Kumar, M. N. V. R. Kumar, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* **2005**, *22*.

[5] A. Matsumoto, M. Tanaka, H. Matsumoto, K. Ochi, Y. Moro-Oka, H. Kuwata, H. Yamada, I. Shirakawa, T. Miyazawa, H. Ishii, others, *Sci. Adv.* **2017**, *3*, eaaq0723.

[6] G. Li, D. Wen, *J. Mater. Chem. B* **2020**, *8*, 3423.

[7] J. Y. Chapelon, P. M. Shankar, V. L. Newhouse, *J. Acoust. Soc. Am.* **1985**, *78*, 196.

[8] L. Flax, L. R. Dragonette, H. Überall, *J. Acoust. Soc. Am.* **1978**, *63*, 723.

P-071

3D 혈관 네트워크 칩에 산소 방출형 마이크로 입자 적용을 통한 저산소 회복이 뇌종양 세포에 미치는 영향

이찬희[1], 백세움[2], 유승은[2], 신영민[2], 성학준[1,2*]

연세대학교 의과대학 의료기기산업학과[1]

The Use of Oxygen-releasing Microparticles to Study the effect of Glioblastoma hypoxia state in 3D vascular network Chip

Chan Hee Lee[1], Sewoom Baek[2], Seung-Eun Yu[2], Young Min Shin[2], and Hak-joon Sung[1,2*]

[1] Department of Medical Device Engineering and Mangement, Yonsei University College of Medicine, Republic of Korea

[2] Department of Medical Engineering, Yonsei University College of Medicine, Republic of Korea

*hj72sung@yuhs.ac

Abstract

Glioblastoma (GBM) is one of the types of intractable tumors due to the gradual increase in anticancer drug resistance as the tumor grows. The internal hypoxic state, which increases proportionally with the size of the tumor mass, induces drug resistance by increasing the amount of expression of O-6-Methylguanine-DNA-Methyltransferase (MGMT) protein that repairs DNA damage by epigenetic changes. Therefore, restoring a hypoxic state using oxygen releasing microparticle can increase sensitivity to anticancer drugs effect. Also, the tumor-on-a-chip model was implemented using 3D vascular network chips and the patient-derived GBM sample was installed. Through this, it was more effective in reflecting tumor characteristics by implementing the actual tumor microenvironment. As the GBM spheroid (Sp) size increased, epigenetic drug resistance was promoted with hypoxia induced factor-1α (HIF-1α) in the 3D vascular network chip. The treatment of oxygen releasing microparticle on the surface of the GBM Sp resulted sufficient oxygen release to be anti-cancer resistant effect and significantly reduced the tumor's invasion level. The results were confirmed by cell line and patient-derived cell in the 3D vascular network chip in vitro as well as by chip implantation into the hypoxic hindlimb ischemia model in mice as an unprecedented approach in the field.

1. 연구 배경

종양은 거대한 세포 형태로 자라고 특성 사이즈에 도달하면 다른 곳으로 전이되고 이 과정을 조절함에 있어서 저산소 상태(hypoxia)는 핵심적이지만 불분명한 요인이다. 먼저, hypoxia는 종양 내에 만들어지고 크기가 커질수록 종양 표면부터 중심까지 산소 수준이 급격히 감소한다. Hypoxia를 극복하기 위해 종양은 급격한 혈관 형성을 유도하고 이는 빠른 세포 생장으로 더욱 치료가 어려운 종양으로 발전한다. 종양세포 사멸을 유도하는 약물 치료가 통용되고 있지만, 종양의 후성유전학적(epigenetic) 변화로 인해 증가하는 약물 저항성은 치료가 종양으로 발전하는 원인이 된다. 또한, hypoxia는 후성유전학적 변화를 유도하기 때문에 본 연구는 종양 내, 저산소 환경을 극복할 수 있는 방법을 제시하여 후성유전적 약물에 대한 내성을 감소시키고 이에 따라 종양의 침윤성 또한 감소함을 확인하고자 하였다.

본 연구에서는 교모세포종(Glioblastoma, GBM)을 3차원 형태로 구현한 스페로이드(spheroid, sp)를 저산소 상태로 유도하고 이를 해결하기 위해 MnO_2 코팅형 산소방출 마이크로 입자를 사용함으로 교모세포종의 침윤성을 줄일 수 있었다. 스페로이드의 크기가 증가함에 따라 단백질 수준에서 Hypoxia induced factor α (HIF-1α)의 발현량이 증가하였고 스페로이드 내부의 저산소 수준과 외부로의 종양 세포 침윤성이 비례하여 증가했다. 또한 hypoxia의 증가에 따라 후성유전학적 변형을 통해 약물 내성을 증가시키는 O-6-Methylguanine-DNA-Methyltransferase (MGMT)발현량도 증가하였다.

이런 hypoxia를 극복하기 위해 산소 방출형 마이크로 입자를 교모세포종 스페로이드 표면에 얹어 충분한 산소를 방출시키도록 유도함으로써 종양의 침윤성을 줄이고 동시에 HIF-1α, MGMT 발현량을 감소시켰다.

이외에도 종양의 침투성을 평가하기 위해 3차원 혈관 네트워크 칩을 이용하여 종양 미세환경을 구축하고 3차원 배양기법을 통해 종양 특성을 반영할 수 있었다. 또한, 산소 방출형 마이크로 입자의 전이 억제성, 저산소증 회복에 따른 교모세포종 특성을 파악할 수 있었다. 3차원 혈관 네트워크 칩은 생체적합성 하이드로겔 기반의 생체칩으로 체내 삽입이 가능한 플랫폼으로써 이를 적용해 종양을 탑재한 3차원 혈관 네트워크 칩에 대한 생체공학적 동물 모델링이 가능하다. 따라서 산소 방출형 마이크로 입자는 항암 치료 약물의 내성 부작용을 극복하고 종양 억제 효과를 확인할 수 있었다.

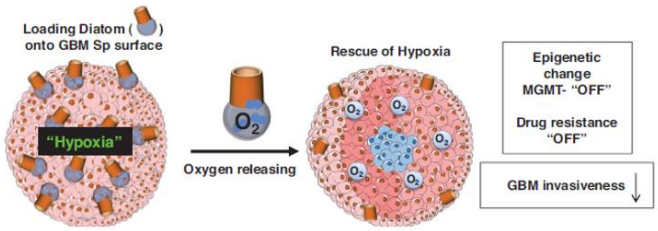


그림 1. 산소 공급을 통한 종양내 저산소증 회복

2. 연구 방법

- U87MG 세포와 환자 유래 교모세포종 세포를 이용하여 먼저 교모세포종 스페로이드를 만든 후, 5일동안 세포를 배양하여 크기가 증가함에 따라 스페로이드 내부에 저산소 상태를 유도하는 지 확인한다. 그 후, MnO_2 코팅형 산소 방출 마이크로 입자를 제작하고 적용하여 hypoxia 및 약물 내성 감소를 확인하고자 한다.

- 온도 감응형 고분자(N-isopropyl acrylamide, PNIPAM)을 이용하여 3D 혈관 네트워크 플랫폼에 종양 스페로이드를 탑재한 칩을 마우스 동물모델에 적용하여 산소 방출형 마이크로 입자로 인한 종양 침윤성의 영향을 확인하고자 한다.

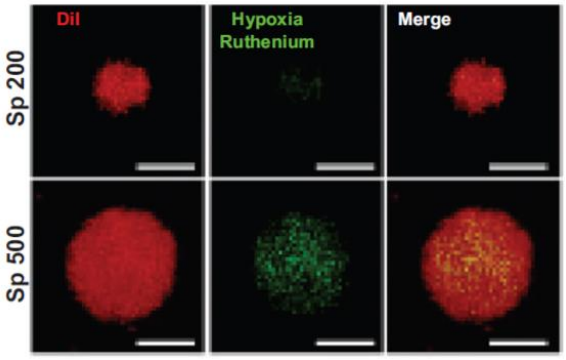


그림 2. 종양 스페로이드 크기에 따른 hypoxia

3. 연구 결과

U87MG 세포로 만든 교모세포종 스페로이드(sp) 크기를 각각 200μm(sp200), 500μm(sp500)로 제작하여 hypoxia 정도를 확인한 결과(그림 2), sp500에서 전체 세포의 크기뿐 아니라 hypoxia 마커(Ruthenium)의 발현이 더 많이 나타남을 확인할 수 있었다. 즉, 교모 세포종의 크기에 비례하여 hypoxia가 유도를 검증할 수 있었다.

Hypoxia가 유도된 sp500에 산소 방출형 마이크로 입자를 적용함에 따라 3D 혈관 모사 칩에서 종양의 침윤성이 2배 이상 감소한 것을 확인할 수 있었다. 또한, 산소 방출형 마이크로 입자를 통해 단백질 수준에서 hypoxia 및 약물 내성의 발현량이 감소한 것도 확인할 수 있었다. (그림 3)

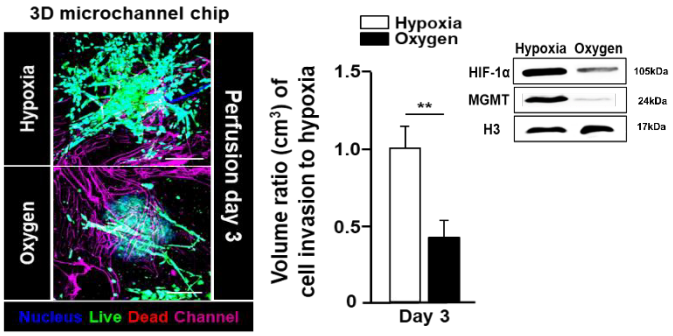


그림 3. 3D 혈관 칩에서 산소 방출형 마이크로 입자에 따른 종양 침윤성, HIF-1α, MGMT 차이

마지막으로 환자 유래 교모세포종 스페로이드에 산소 방출형 마이크로 입자를 적용하여 3D 혈관 네트워크 플랫폼을 이용한 하지 허혈성 마우스 모델로 임상적 효과를 보려고 하였다. (그림 4) 3D 혈관 네트워크 플랫폼 삽입 7일 후, 3일 간격으로 약물(temozolomide, TMZ) 주입하고 21일 경과 결과, 산소 방출형 마이크로 입자로 인해 교모세포종 스페로이드의 크기가 감소했을 뿐만 아니라 약물 저항성의 감소의 효과도 현저히 다름을 확인할 수 있었다.

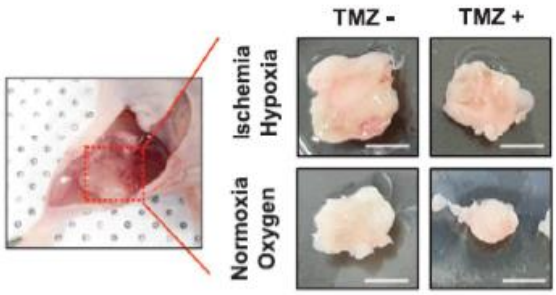


그림 4. 마우스 하지 허혈 모델에서 효과

4. Acknowledgements

This work was also supported by the Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (2016M3A9E9941743, 2019R1A2C22010802) and Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) (RS-2020-KD000152)

5.참고 문헌

[1] Bocangel, D. B., S. Finkelstein, S. C. Schold, K. K. Bhakat, S. Mitra and D. M. Kokkinakis (2002). "Multifaceted resistance of gliomas to temozolomide." Clinical cancer research 8(8): 2725-2734.

[2] Brat, D. J., A. A. Castellano-Sanchez, S. B. Hunter, M. Pecot, C. Cohen, E. H. Hammond, S. N. Devi, B. Kaur and E. G. Van Meir (2004). "Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population." Cancer research 64(3): 920-927.

[3] Brown, J. M. and W. R. Wilson (2004). "Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment." Nature Reviews Cancer 4(6): 437-447.

[4] Carmeliet, P. and R. K. Jain (2011). "Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases." Nature reviews Drug discovery 10(6): 417-427.

[5] Esteller, M., J. Garcia-Foncillas, E. Andion, S. N. Goodman, O. F. Hidalgo, V. Vanaclocha, S. B. Baylin and J. G. Herman (2000). "Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents." New England Journal of Medicine 343(19): 1350-1354.

P-072

형광 자성 나노입자를 사용한 암 유래 엑소좀의 신속한 분리 및 특이적 검출

성제훈[1], 정윤경[1,2*]

인제대학교 나노융합공학과[1] & 의공학부[2]

Rapid Separation and Specific Detection of Cancer-Derived Exosomes Using Fluorescent Magnetic Nanoparticles

Je Hun Sung[1], Yun Kyung Jung[1, 2*]

[1]Department of Nanoscience and Engineering & [2]School of Biomedical Engineering, Inje University, Republic of Korea

[*]ykjung9@inje.ac.kr

Abstract

FMNs are complexes having both fluorescence and magnetism and are nanomaterials that can be used as biosensors with a simple synthesis method, high quantum yield, and strong magnetism. In this study, we developed anti-EpCAM aptamer decorated FMNs (Apt-FMNs) capable of specifically binding to EpCAM overexpressed on the surface of cancer-derived exosomes. We constructed a GO/Apt-FMNs fluorescence turn-on sensor system that can quantify cancer-derived exosomes using GO, and successfully demonstrated the specific detection of cancer-derived exosomes through fluorescence recovery. The GO/Apt-FMNs fluorescence turn-on sensor system developed in this study can be utilized as a nanoprobe to detect various diseases as well as cancer-derived exosomes.

1. 연구 배경

혈청에서 암 유래 엑소좀에 대한 특이적인 검출과 빠른 분리는 조기 질병 진단 및 예후를 위해 중요하다. 이전의 다양한 엑소좀 관련 연구에 대한 문제에는 복잡한 검출 방법과 낮은 민감도로 인한 감도 개선이 필요하다는 점이 있다 [1].

형광 자성 나노 입자 (Fluorescent magnetic nanoparticles; FMNs)는 200-300 nm의 크기로 이루어진 형광과 자성을 동시에 가지는 하나의 복합체로, 간단한 합성 방법과, 높은 양자 수율을 가지고, 강한 자성을 가지며 표면에 목적에 따른 항체, 압타머 등의 다양한 리간드로 수식이 가능하여 바이오 분야에서 유용하게 사용될 수 있는 유망한 물질이다 [2].

엑소좀은 세포 내에서 생성되어 외부로 생성되는 소낭으로, 모세포의 특성을 반영하고 있다. 상피 세포 접착 분자 (EpCAM)가 과발현하는 암세포에서 추출한 엑소좀 또한 표면에 상피 세포 접착 분자가 과발현한다. 본 연구에서는 암 유래 엑소좀의 정량적인 검출을 위해 산화 그래핀 (Graphene Oxide; GO)을 사용했다. 형광 자성 나노 입자의 표면에 암 유래 엑소좀의 표면에 과발현하는 상피 세포 접착 분자에 특이적인 압타머를 부착하여 산화 그래핀과의 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 통해 형광이 효율적으로 소멸된다. 그리고 압타머와 암 유래 엑소좀 간의 특이적 결합에 의해 소광된 형광 자성 나노 입자의 형광을 회복하여 형광 공명 에너지 전달 시스템 기반 선택적 'turn-on' 센서 시스템을 개발하였다. 또한, 암 유래 엑소좀을 선택적으로 탐지한 형광 자성 나노 입자를 외부 자기장을 이용해 분리하여 유세포 분석 (Flow cytometry)을 통해 분석을 진행하였다.

2. 연구 방법

FMNs 는 수중유 에멀젼 증발 방법을 사용해 합성되었으며, 제조된 FMNs 는 수많은 탄소 양자점 (CQDs)와 자성 나노 입자 (MNPs)로 캡슐화 되었다 (**그림 1a**).

표적 리간드인 Anti-EpCAM 압타머는 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) (EDC) 및 N-hydroxysuccinimide (NHS) 반응을 통해 최종적인 Anti-EpCAM 압타머로 수식된 Apt-FMNs 가 합성되었다 (**그림 1b**).

Apt-FMNs 표면의 압타머와 GO 사이의 π–π stacking 에 의한 형광 소광 이후 암 유래 엑소좀과의 특이적인 결합에 의한 형광 회복은 형광 분광광도계를 통해 분석하였다 (**그림 1c**).

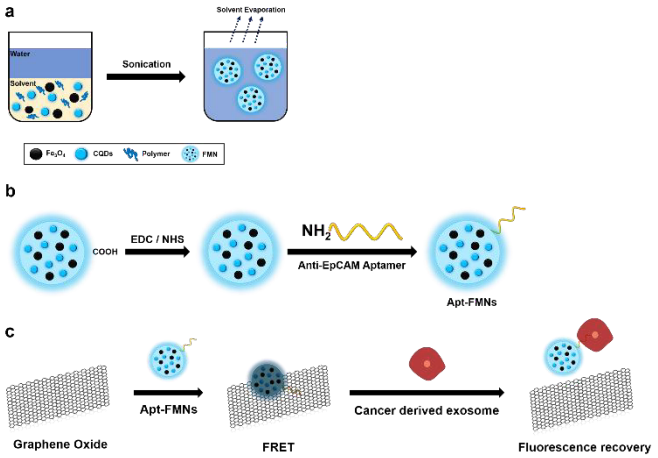


그림 1. 수중유 에멀젼 증발 방법에 의한 FMNs의 합성 (a) 및 EDC/NHS 커플링 반응에 의한 Anti-EpCAM 압타머가 수식된 FMNs (Apt-FMNs)의 제조 (b). Apt-FMNs에 의한 암 유래 엑소좀의 특이점 검출에 대한 개략도 (c).

3. 연구 결과

수중유 에멀젼 증발 방법으로 합성되어 고분자에 캡슐화 된 FMNs는 강한 형광을 가지며 외부 자기장을 이용해 빠르게 분리할 수 있다 (**그림 2a**). TEM 이미지에서의 합성된 FMNs를 확인했으며 (**그림 2b**), CQDs 와 MNPs가 고분자 껍질로 캡슐화 된 나노 복합체를 명확하게 확인할 수 있었다 (**그림 2c**). 동적 광산란 기술 (DLS)를 사용하여 측정된 FMNs의 평균 직경이 312 ± 76.3 nm이고 다분산 지수 (PDI)는 0.13으로 합성된 복합체가 높은 단분산성과 안정성을 나타냄을 확인하였다 (**그림 2d**).

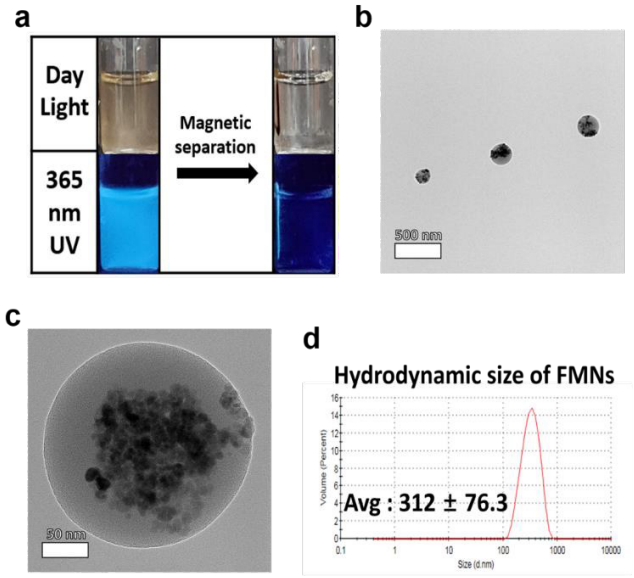


그림 2. 일광 및 UV 광 하에서의 FMNs의 자기 분리 전 후의 이미지 (a). FMNs의 TEM 이미지 (b). FMNs 단일 입자의 확대된 TEM 이미지 (c). FMNs의 DLS 분석 (d).

고정된 Apt-FMNs의 양과 반응 시, GO의 농도가 0.3 mg까지 증가한 결과, 형광 방출 강도가 점차 감소하는 것을 확인하였다 (**그림 3c, 3d**).
최적화된 조건에서 GO/Apt-FMNs를 사용한 형광 회복 센서 시스템의 정량 분석을 위해 암 유래 엑소좀의 다양한 농도(0–2.62 x 10^8 particles/mL)를 추가하고 형광 회복 강도를 조사하였다. 첨가하는 엑소좀의 수가 증가할수록 GO/Apt-FMNs의 510 nm 에서의 형광 방출 강도가 증가함에 따라 형광이 점차 회복됨을 보여주었다 (**그림 4a, 4b**).

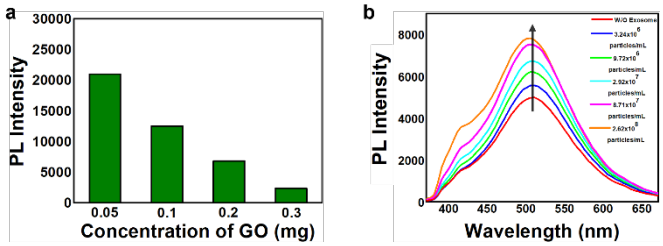


그림 3. GO와의 반응 후 Apt-FMNs의 형광 방출 강도 그래프 (a). 엑소좀 농도가 0에서 2.62 x 10^8 particles/mL로 증가할 때 Apt-FMNs의 형광 회복 그래프 (b).

4. Acknowledgements

이 연구는 Ministry of Trade, Industry & Energy (MOTIE, Korea)의 지원 (20009356) 및 National Research Foundation of Korea (NRF)의 지원 (NRF-2022R1A2C1009383)을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] Wang, Xiaokun, et al. "A fluorescence assay for exosome detection based on bivalent cholesterol anchor triggered target conversion and enzyme-free signal amplification." *Analytical Chemistry* 93.24 (2021): 8493-8500.
[2] Zhang, Pengfei, et al. "Immunoengineered magnetic-quantum dot nanobead system for the isolation and detection of circulating tumor cells." *Journal of nanobiotechnology* 19.1 (2021): 1-12.

P-073

자외선 및 고에너지 청색광의 동시 및 고효율 차단을 위한 리그닌 유래 탄소 양자점/폴리비닐알코올 필름

임소희[1], 정윤경[1,2*]

인제대학교 나노융합공학과[1] & 인제대학교 의공학부[2]

Lignin-derived Carbon Quantum Dots/PVA film for simultaneous and high-efficiency blocking of UV and High-Energy Blue Light

So Hui Im[1*], Yun Kyung Jung[1,2]

[1]Department of Nanoscience and Engineering & [2]School of Biomedical Engineering, Inje University, Korea

[*]ykjung9@inje.c.kr

Abstract

Excessive exposure to UV and high-energy blue light (HEBL) can lead to fatal damage to the eyes and skin, so it is important to protect against UV and HEBL. In this study, lignin-derived carbon quantum dots (L-CQDs) were readily synthesized using lignin, the most abundant renewable biomass on earth. In addition, L-CQDs/PVA films composed of biodegradable PVA polymer matrix are transparent in the visible region due to the unique absorption properties of L-CQDs and simultaneously absorb and block UV and HEBL. Films containing 0.375 wt% of L-CQDs showed low transmission in UV-A (1.1 %), UV-B (0 %), UV-C (0 %), and HEBL (4.2 %). Therefore, the easy-to-manufacture, renewable, and environmentally friendly L-CQDs/PVA film has excellent UV and HEBL blocking properties, enabling applications in various fields.

1. 연구 배경

100-400 nm의 파장 범위의 전자기 복사인 자외선(Ultraviolet rays, UV)은 일반적으로 UV-A(315-400 nm), UV-B(280-315 nm), UV-C(200-280 nm)의 파장 범위로 나뉜다 [1]. 적절한 자외선 노출은 비타민 D 합성에 도움이 되지만 과도한 자외선에 노출될 경우 피부 암, 악성 흑색종, 광노화, 백내장, 황체 변성 등 인간의 눈과 피부 건강에 많은 영향을 미친다 [2]. 또한 415-455 nm 파장 범위의 고에너지 청색광(High-Energy Blue light, HEBL)이라 불리는 HEBL은 스마트폰, 태블릿 PC 등의 전자 디스플레이 및 LED 조명의 사용이 증가함에 따라 HEBL에 대한 노출이 증가하고 있다. HEBL에 과도하게 노출되면 수면 유도 호르몬인 멜라토닌(melatonin)의 분비를 억제하여 수면과 수면 주기를 방해한다 [3]. 또한 HEBL은 망막을 손상시키고 잠재적으로 ROS 생성을 증가시켜 세포자멸사를 유도한다 [4]. 이를 방지하기 위해서는 UV 및 HEBL을 잘 차단하는 것이 중요하다.

자연에서 가장 풍부한 재생 가능한 바이오매스인 리그닌은 방향족 구조와 풍부한 페놀 단위, 케톤 및 기타 자외선 발색단 작용기를 가진 천연 고분자이다. 그러나 리그닌의 높은 산소 함량과 수많은 방향족 구조로 인해 적용에 어려움이 있다 [5]. 리그닌을 이용한 자외선 차단용 PVA 필름에 대한 여러 보고가 있었지만, 제작 과정 및 절차가 복잡하고, 가시광선 영역에서 투과율이 낮을 뿐만 아니라, UV 및 HEBL 영역을 동시에 완전히 차단할 수 없다는 단점이 있다.

탄소 양자점(Carbon Quantum Dots, CQDs)은 우수한 광안정성, 독특한 광학적 특성뿐만 아니라 우수한 생체적합성, 낮은 세포 독성, 용이한 기능화, 간단하고 저렴한 제조 공정 등 많은 장점을 가진 탄소 기반 나노 물질이다.

본 논문에서는 UV 및 HEBL 영역을 동시에 흡수 및 차단할 수 있는 L-CQDs(lignin-derived carbon quantum dots)를 열수 열분해법을 통해 손쉽게 합성하였다. 그리고 PVA 매트릭스에 L-CQDs를 첨가하여 L-CQDs/PVA 필름 형태로 제작하였다. 제작된 필름은 L-CQDs의 독특한 광학 특성으로 인해 UV 및 HEBL 영역을 흡수하여 효율적으로 차단하였다.

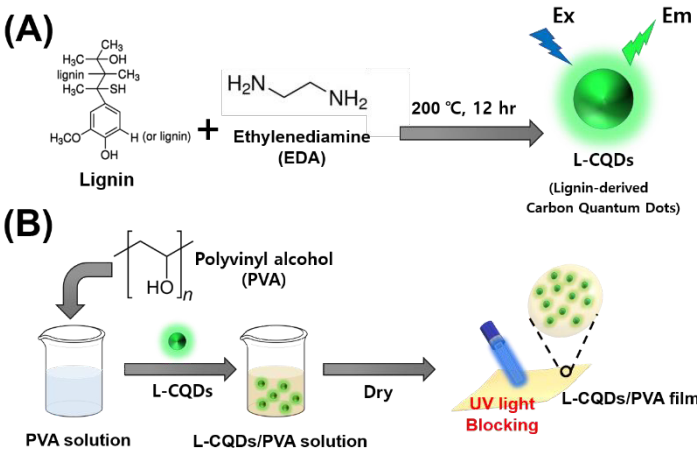


그림 1. (A) L-CQDs 합성 과정 및 (B) L-CQDs/PVA film 제작과정의 개략도

2. 연구 방법

실험에 사용된 L-CQDs는 lignin, ethylenediamine을 1:500의 몰 비로 0.05 % NaOH solution:Ethanol (1:1 vol/vol%) 용액에 첨가하여 잘 섞이도록 초음파 처리 후 테프론 용기에 옮겼다. 열수 분해를 위해 스테인리스강 오토클레이브에 넣고 200 ℃에서 12시간 가열한 후 상온에서 냉각시켰다. 0.2 μm 멤브레인 필터를 사용하여 여과하여 미반응 탄소 잔류물을 제거하였다. 그런 다음 실리카겔(70-230 mesh)을 이용한 컬럼 크로마토그래피(column chromatography)를 통해 정제하였다.

L-CQDs가 포함된 필름을 형성하기 위해 PVA를 매트릭스로 사용하였다. Milli-Q 물에 PVA 5%가 되도록

첨가하고 PVA 분말이 완전히 투명해질 때까지 가열하여 PVA 용액을 만들었다. 그 후 상이한 함량의 L-CQDs를 첨가하고 교반하였다. 혼합된 용액을 페트리 접시에 붓고 60 ℃에서 1일동안 건조시켰다. 제작된 L-CQDs/PVA 필름은 자외선 분광 광도계(UV - Vis spectrophotometer)를 통해 투과율을 측정하여 UV 및 HEBL 차단율을 알 수 있다.

3. 연구 결과

합성된 L-CQDs 수용액은 햇빛 아래에서 옅은 노란색을 띠었으며, 365 nm UV 램프로 조사 시 녹색 형광이 관찰되었다 **(그림 2 삽입)**. 분광 광도계의 흡광도 측정을 통해 L-CQDs의 광학적 특성을 분석하였다 **(그림 2)**. 그 결과, 273 nm 및 350 nm에서 숄더 피크, 420 nm에서 흡수 피크를 확인할 수 있었다 (**그림 2(A)**). L-CQDs에 380 nm 여기(excitation) 시, 약 515 nm에서 최대 형광 방출(emission)을 보였다 **(그림 2(B))**. 또한 L-CQDs에 조사하는 여기 파장을 360 – 440 nm 범위로 20 nm씩 변화시켰을 때, 형광 방출 피크가 5 nm씩 이동하는 것으로 보아 L-CQDs 가 여기 파장에 대해 의존적인 방출 거동을 보이는 것을 확인하였다.

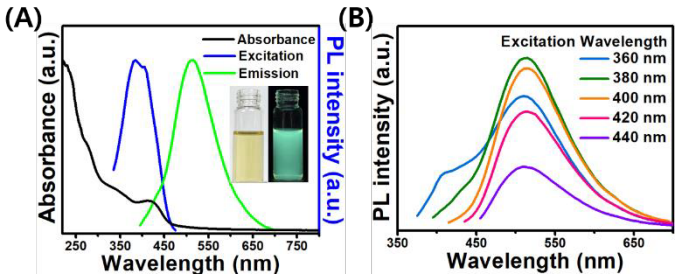


그림 2. (A) L-CQDs의 흡수(검은색 선), 여기(청색 선), 방출(녹색 선) 스펙트럼 및 (B) L-CQDs의 여기 파장 의존적 형광 방출 스펙트럼

그림 3은 일광 및 365 nm 자외선 하에서 상이한 양(0, 0.125, 0.25, 0.375 wt%)의 L-CQDs를 포함한 L-CQDs/PVA 필름을 촬영한 사진이다. 제작된 모든 필름은 투명하고 유연하며, L-CQDs의 함량이 증가함에 따라 일광 하에서 L-CQDs/PVA 필름의 색상이 옅은 노란색에서 점차 짙어지는 것을 확인할 수 있다. 또한 365 nm 자외선 조사 시 L-CQDs의 함량이 증가할수록 필름의 형광 세기가 증가하였다.

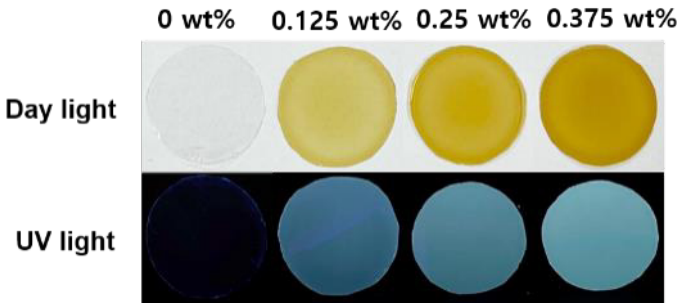


그림 3. 일광 및 365 nm 자외선 하에서 상이한 함량의 L-CQDs(0, 0.125, 0.25, 0.375 wt%)를 사용하여 제작된 L-CQDs/PVA 필름을 촬영한 사진

자외선 분광 광도계로 L-CQDs/PVA 필름의 투과율을 측정하였다 (**그림 4**). L-CQDs가 없는 PVA 필름의 경우 650 nm에서 투과율이 약 89 %로 투명하며, UV-A, UV-B, UV-C, HEBL 영역에서 투과율은 각각 77.4 %, 67.8 %, 31 %, 84.1 %로 UV 및 HEBL 영역을 차단하지 않고 거의 투과하였다. L-CQDs/PVA 필름은 L-CQDs의 함량이 증가함에 따라 UV 및 HEBL 영역에서 투과율이 감소하였다. 특히, L-CQDs가 0.375 wt% 포함된 L-CQDs/PVA 필름은 650 nm에서 투과율이 78%로 L-CQDs가 없는 PVA 필름 투과율의 약 88 %에 해당하며, UV-A, UV-B, UV-C, HEBL 영역에서 투과율은 각각 1.1 %, 0 %, 0 %, 4.2 %로 UV 및 HEBL 영역에서 투과되지 않았음을 알 수 있다.

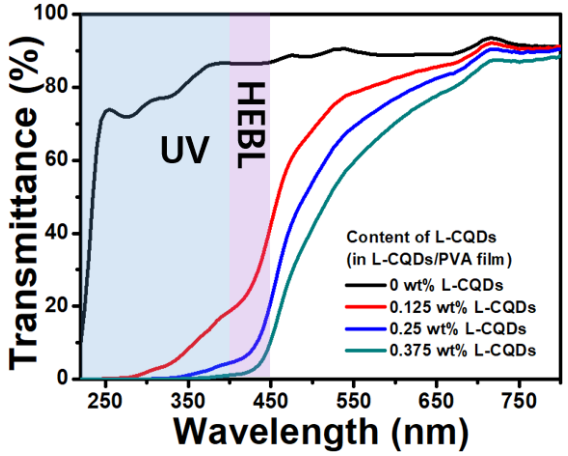


그림 4. L-CQDs/PVA 필름의 투과 스펙트럼

이를 통해, L-CQDs/PVA 필름은 가시광선 영역에서 투명하고, 대조군인 PVA와 비교하여 UV 및 HEBL 차단 특성이 우수함을 알 수 있다. 따라서, 손쉬운 제작 방법, 재생 가능하고 환경친화적인 L-CQDs/PVA 필름은 UV 및 HEBL를 높은 효율로 차단할 수 있는 다양한 분야에 적용될 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 Ministry of Trade, Industry & Energy (MOTIE, Korea)의 지원 (20009356) 및 National Research Foundation of Korea (NRF)의 지원 (NRF-2022R1A2C1009383)을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] MacKie, R. M. "Effects of ultraviolet radiation on human health." Radiation Protection Dosimetry 91.1-3 (2000): 15-18. MacKie, R. M. "Effects of ultraviolet radiation on human health." Radiation Protection Dosimetry 91.1-3 (2000): 15-18.

[2] Roberts, Joan E. "Ultraviolet radiation as a risk factor for cataract and macular degeneration." Eye & contact lens 37.4 (2011): 246-249.

[3] Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of Blue Light on the Circadian System and Eye Physiology. Mol Vis 2016;22:61–72.

[4] Marshall, John. "The blue light paradox: problem or panacea." Mivision: Bringing Optics into Focus (2017).

[5] Liu, Xudong, et al. "Recent advances in the catalytic depolymerization of lignin towards phenolic chemicals: a review." ChemSusChem 13.17 (2020): 4296-4317.

P-074

압타머가 공액된 폴리디아세틸렌을 이용한 비타민 D의 비색 검출

박석원[1], 정윤경[1, 2, *]

인제대학교 나노융합공학과[1], 인제대학교 의용공학부[2]

Colorimetric Detection of Vitamin D Using Aptamer-Conjugated Polydiacetylene Vesicles

Seok Won Park[1], Yun Kyung Jung[1, 2, *]

[1]Department of Nanoscience and Engineering, Inje University, Korea

[2]School of Biomedical Engineering, Inje University, Korea

[*]ykjung9@inje.ac.kr

Abstract

Vitamin D is a hormone essential for calcium, and phosphorus metabolisms in the body. Vitamin D deficiency results in bone-related disorders in children and adults, whereas excessive amounts lead to hypercalcemia. Hence, it is essential to constantly evaluate the level of vitamin D. However, general vitamin D detection strategies require time-consumed protocol, sophisticated equipment and skilled technician. To overcome these shortcomings, a rapid, low-cost, and user-friendly vitamin D detection strategy must be developed. Therefore, we developed vitamin D–specific aptamer conjugated polydiacetylene vesicles (Apt-PDA vesicles) for sensitive detection of vitamin D. Since the terminal vitamin D- aptamer of the Apt-PDA vesicles could have specific recognition with vitamin D, the Apt-PDA vesicles were stressed and showed obvious blue-to-red chromatic transitions. The maximum colorimetric response value of the Apt-PDA vesicles was calculated to be 17.623%.

1. 연구 배경

비타민 D는 칼슘 및 인 대사를 조절하여 뼈의 성장을 촉진시킬 수 있는 물질로 최근 연구에 의하면 코로나바이러스 감염증의 중증도에 영향을 미칠 수 있는 요인 중 하나임이 밝혀졌다 [1,2]. 비타민 D의 결핍은 골다공증, 근육 감소증, 치주 질환, 및 암과 같은 질병의 원인으로 작용할 수 있으며, 비타민 D의 과잉은 고칼슘혈증, 근육통, 관절통과 같은 질병을 유발할 수 있다고 보고되었다 [3]. 따라서 비타민 D를 민감하게 검출하고자 하는 많은 노력이 있어 왔다. 비타민 D를 검출하기 위해 병원에서 사용하는 방식은 전혈 검사이지만 침습적 방식으로 검사자의 고통을 유발하며, 전혈 검사 이외의 고성능 액체 크로마토그래피, 전기화학적 분석 방식은 시간 소모적이며 특수한 장비가 필요하며 숙련된 인력을 필요로 하는 단점이 존재한다 [4]. 따라서 보다 민감하고 선택적이며 신속성, 경제성, 사용자 친화성을 만족하는 분석법의 개발이 필수적이다. 이러한 관점에서 바이오센서는 신속하며 경제적이고 결과를 육안으로 관찰할 수 있으므로 사용자 친화적이다. 폴리디아세틸렌 (Polydiacetylene, PDA)은 공액 고분자의 일종으로 독특한 색 전이 특성으로 현재까지 바이오센서의 프로브로 사용하고자 하는 많은 연구가 진행되었다. 폴리디아세틸렌의 구성 물질인 디아세틸렌 단량체 (Diacetylene monomer)에 자외선이나 감마선을 조사하면 1,4-부가 반응에 의해 촉매나 개시제 없이도 폴리디아세틸렌을 합성할 수 있다. 폴리디아세틸렌이 성공적으로 합성되는 경우 내부 골격의 엔(ene)-아인(yne) 결합의 빛 흡수로 인해 청색을 나타낸다. 폴리디아세틸렌에 온도, pH, 특이적 결합과 같은 다양한 외부 자극이 가해지는 경우 내부 골격의 뒤틀림이 가해져 청색에서 적색으로의 명백한 색 전이가 발생한다.

따라서 본 연구에서는 비타민 D 특이적 압타머가 말단에 존재하는 디아세틸렌 단량체를 사용하여 폴리디아세틸렌을 합성하였다. 비타민 D와 압타머 사이의 특이적 인식을 통해 비타민 D의 농도가 증가함에 따라 폴리디아세틸렌 표면의 압타머와 비타민 D가 결합에 의해 자극이 가해짐으로써 비색 전이가 발생하는 것을 확인하였다.

2.연구 방법

비타민 D 특이적 압타머가 말단에 존재하는 디아세틸렌 단량체 (PCDA-Apt)를 합성하기 위하여 먼저 말단이 NHS 작용기로 치환된 디아세틸렌 단량체 (PCDA-NHS)를 합성하였다. PCDA는 EDC와 NHS가 포함된 Dichloromethane에 용해시켰으며, 이 혼합물은 상온에서 4시간 교반 후 진공 환경에서 용매를 제거하였다. Ethyl acetate와 deionized water를 사용하여 2회 추출하였으며 이 때 얻어진 유기 층은 Magnesium Sulfate를 사용하여 제거되었다. 이후 용매를 제거하여 최종 수득물 (PCDA-NHS)을 얻었다.

PCDA-Apt는 앞서 수득한 PCDA-NHS를 DMSO에 용해시킨 후 비타민 D 압타머와 37℃에서 4시간동안 반응시켰다. 이후 필터링을 통해 결합하지 않은 압타머와 PCDA-Apt를 제거하였고 최종적으로 얻어진 PCDA-Apt를 합성에 사용하였다. 압타머의 서열은 아래와 같다.

5′- /5amMC6/ AGC AGC ACA GAG GTC ATG GGG GGT GTG ACT TTG GTG TGC CTA TGC GTG CTA CGG AA-3′

폴리디아세틸렌의 합성을 위해 디아세틸렌 단량체의 일종인 PCDA와 반응성 증가 목적의 Sphingomyelin을 chloroform에 용해시킨 후 질소 환경에서 용매를 제거하여 박막을 형성하였다. 다음으로 박막에 HEPES 버퍼를 첨가한 후 90℃ 온도에서 5분간 초음파를 처리하였으며, 초음파 처리가 끝나는 즉시 0.8μm의 syringe filter를 사용하여 필터링해주었다. 마지막으로 필터링된 용액에 PCDA-Apt를 첨가하였고 4℃에서 밤새 보관하여 자가 정렬을 유도하였다. 이 후 용액에 254 nm의 자외선을 10분간 조사한 후 광중합되어 청색을 나타나는 것을 확인하였고 이를 실험에 사용하였다.

비타민 D에 의한 폴리디아세틸렌의 비색 전이를 확인하기 위하여 다양한 농도의 비타민 D를 폴리디아세틸렌과 상온에서 30분간 반응시켰다. 반응 후 폴리디아세틸렌의 색 전이는 비색 응답 (Colorimetric response, CR%)을 계산하여 정량화 하였으며 이 때 사용된 수식은 아래와 같다.

$$CR\ (\%) = [(PB_0 - PB_1) / PB_0] \times 100$$

이 때 $PB = A_{Blue}/(A_{Blue}+A_{Red})$, A는 UV-vis 스펙트럼에서 청색 또는 적색 상의 흡광도를 나타내고, PB_0 및 PB_1은 비타민 D 첨가 전후의 폴리디아세틸렌의 청색/적색 비율을 나타낸다.

3. 연구 결과

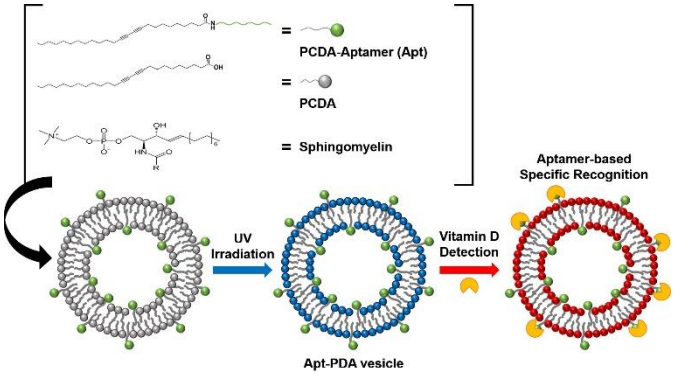


그림 1. 압타머가 공액 결합된 폴리디아세틸렌의 비타민 D 검출 개략도

폴리디아세틸렌은 PCDA-Apt, PCDA, Sphingomyelin으로 구성되었으며 254 nm 자외선에 의한 광중합에 의해 청색을 나타낸다. 비타민 D가 첨가되는 경우 압타머 기반의 특이적 인식 작용에 의하여 폴리디아세틸렌의 내부 골격 뒤틀림이 발생하여 색상이 적색으로 변화한다. 이러한 연구 전반의 내용을 그림 1에 나타내었다.

PCDA-Apt의 합성 여부를 확인하기 위해 흡수 스펙트럼을 조사하였으며 여과액에서는 미 반응 압타머에 기인한 흡수 피크 (260nm)가 관찰되었고 여과되지 않은 용액에서는 PCDA-Apt에 의한 흡수 피크 (260nm)가 여과액보다 더 높은 세기의 강도를 나타내었다. 따라서 PCDA-Apt는 비타민 D 검출을 위한 폴리디아세틸렌 합성에 사용되었다. 압타머가 공액 결합된 폴리디아세틸렌의 흡수 스펙트럼의 260nm에서 압타머의 존재에 기인한 강한 흡수 피크와 640nm에서 폴리디아세틸렌의 청색 특성화 피크가 동시에 나타나 광 중합이 성공적으로 이루어진 것을 확인하였고 따라서 이를 비타민 D와 반응시켜 비색 전이를 관찰하고자 하였다.

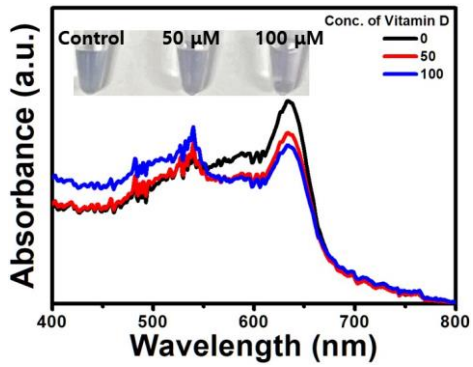


그림 2. 비타민 D와 배양된 압타머가 공액 결합된 폴리디아세틸렌의 흡수 스펙트럼

압타머 공액 결합된 폴리디아세틸렌에 각기 다른 농도의 비타민 D를 반응시켰을 때 그림 4와 같이 색상이 적색으로 변화하는 것을 볼 수 있다. 비타민 D의 농도가 증가함에 따라 폴리디아세틸렌의 청색 특성화 피크(640nm)의 강도가 감소하며 새로 적색 특성화 피크(540nm)가 새롭게 나타나며 피크의 강도가 증가하는 것을 볼 수 있다. 50μM, 100μM 농도의 비타민 D와 반응한 폴리디아세틸렌의 정량화된 비색 응답은 각각 9.751%, 17.623%이다. 따라서 본 연구의 압타머 공액 결합된 폴리디아세틸렌은 비타민 D의 검출에 이용될 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 Ministry of Trade, Industry & Energy (MOTIE, Korea)의 지원 (20009356) 및 National Research Foundation of Korea (NRF)의 지원 (NRF-2022R1A2C1009383)을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] H. Bora, D. Mandal, and A. Chandra. “High-performance, nitrogen-doped, carbon-nanotube-based electrochemical sensor for vitamin D3 detection.” *ACS applied bio materials,* Vol 5, No.4, p.1721-1730, 2022

[2] F. Esposito, L. Sansone, A. Srivastava, A. M. Cusano, S. Campopiano, M. Giordano, and A. Iadicicco. “Label-free detection of vitamin D by optical biosensing based on long period fiber grating.” *Sensors and actuators B: Chemical,* Vol 347, p.130637, 2021

[3] S. Wadhwa, A. T. John, S. Nagabooshanam, A. Mathur and J. Narang. “Graphene quantum dot-gold hybrid nanoparticles integrated aptasensor for ultra-sensitive detection of vitamin D_3 towards point-of-care application.” *Applied surface science,* Vol 521, p.146427, 2022

[4] D. Chauhan, P. K. Gupta, P. R. Solanki. “Electrochemical immunosensor based on magnetite nanoparticles incorporated electrospun Polyacrylonitrile nanofibers for vitamin-D_3 detection.” *Materials science and engineering: C,* Vol 93, p.145-156, 2018

P-075

생체 영상화 및 광열치료를 위한 폴리디아세틸렌 기반의 테라노스틱스 프로브

손민형[1], 정윤경[1,2*]

인제대학교 나노융합공학과[1]&의공학부[2]

Polydiacetylene-based Theranostic Probe for Bioimaging and Photothermal Therapy

Min Hyeong Son[1], Yun Kyung Jung[1,2*]

[1]Department of Nanoscience and Engineering & [2]School of Biomedical Engineering, Inje University, Republic of Korea

[*]ykjung9@inje.ac.kr

Abstract

Polypyrrole nanoparticles (PPyNPs) with excellent absorption in the near-infrared (NIR) window are used as general non-invasive photothermal therapy (PTT) agent for cancer therapy. In this study a novel polydiacetylene (PDA)-based theranostic probe was developed for bioimaging and PTT. The proposed our probe is functionalized with anti-EpCAM aptamer and PPyNPs and can be used as a PTT imaging agent of epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) overexpressed cells. The synthesized Aptamer-PDA@PPyNPs exhibit bright red fluorescence imaging in EpCAM positive HT-29 cells. The viability of HT-29 cells incubated with 500 μg/mL Aptamer-PDA@PPyNPs was dramatically decreased to 49.60% by NIR laser irradiation (1 W/cm^2) for 10 min. These results demonstrate that the Aptamer-PDA@PPyNPs can be utilized as theranostic agents for specific bioimaging and therapy of EpCAM-positive cancer.

1. 연구 배경

암을 치료하기 위한 기존의 방식들은 모두 침습적이고 방사선을 사용한다는 문제점이 있어 [1], 비침습적으로 암 치료가 가능한 광열 요법 (Photothermal therapy; PTT)이 각광받고 있다. PTT에 사용되는 광열제는 근적외선(NIR) 영역에서 강한 흡수 피크를 나타내며 흡수된 에너지를 열에너지로 변환할 수 있으며 [2], 그 중 하나인 폴리피롤 나노입자 (Polypyrrole nanoparticles; PPyNPs)는 간단한 합성, 우수한 광열변환 성능 및 광안정성, 높은 생체적합성으로 인해 많은 관심을 받고 있다.

유망한 형광 프로브로서 폴리디아세틸렌 (Polydiacetylene; PDA)은 온도, pH 및 화학 물질 등과 같은 외부 자극에 의해 비형광에서 적색 형광으로 전환되는 독특한 광학적 특성 및 우수한 생체적합성으로 인해 널리 사용되고 있다 [3].

본 연구에서는 상피암세포에 특이적인 생체 영상 및 광열치료가 가능한 PDA 기반의 테라노스틱스 프로브를 설계하였다. 상피세포 부착 분자 (Epithelial cell adhesion molecule; EpCAM)는 상피암세포의 표면에서 과발현되는 막관통 당단백질로서 중요한 암 바이오마커이다. PDA 기반 형광 프로브 (Aptamer-PDA@PPyNPs)는 항-EpCAM 압타머 및 PPyNPs로 수식되었다 (**그림 1a**). 항-EpCAM 압타머는 청색 Aptamer-PDA@PPyNPs 외부에 노출되어 상피암에서 과발현되는 EpCAM 단백질과 특이적으로 결합될 수 있으며, 이는 PDA을 비형광에서 적색 형광으로의 전환을 유도한다. 더욱이, 암 세포 표면의 EpCAM과 결합되었을 때 근적외선 레이저 조사 시, PPyNPs의 광열변환으로 인해 암세포만을 특이적으로 사멸시킬 수 있다. 상피암세포로서 인간 결장직장 선암종 세포주인 HT-29 세포가 사용되었으며, Aptamer-PDA@PPyNPs와 HT-29 세포 배양 시 유도되는 적색 형광 발현 및 광열치료 효과를 평가하였다 (**그림 1b**).

2. 연구 방법

실험에 사용된 Aptamer-PDA@PPyNPs은 총 3가지의 상이한 디아세틸렌 지질 및 1가지의 인지질이 사용되었으며, 박막 형성법을 통해 합성되었다. 제조된 Aptamer-Diacetylene@PPyNPs는 254 nm UV 광 조사 전에 EDC/NHS 반응을 통해 카복실화 된 PPyNPs와 결합되었다. 이후, 254 nm UV 광중합을 통해 청색 Aptamer-PDA@PPyNPs이 제조되었다.

Aptamer-PDA@PPyNPs의 상피암세포에 특이적인 바이오이미징 성능을 평가하기 위해, HT-29 세포 (positive EpCAM)와 30분 동안 반응시킨 후, 공초점 현미경을 통해 확인하였다. 모든 세포의 핵은 Hoechst 33342로 염색되었다.

또한, 광열 치료 성능 평가를 위해 PPyNPs와 Aptamer-PDA@PPyNPs을 HT-29 세포에 배양한 후, 근적외선 레이저 (1 W/cm^2)를 10분 동안 조사하였다. 모든 세포 생존율은 CCK-8 분석을 통해 평가되었다.

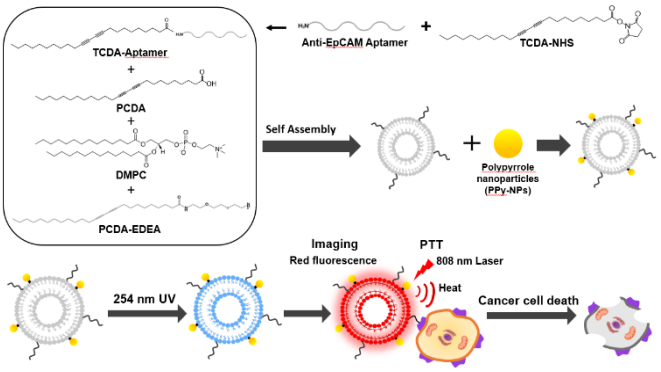


그림 1. (a) Aptamer-diacetylene@PPyNPs의 합성. (b) Aptamer-diacetylene@PPyNPs을 사용한 생체 영상 및 광열치료의 개략도

3. 연구 결과

합성된 카복실화 된 PPyNPs의 특성분석을 수행하였다. NIR 영역 (700-1000 nm)에서 강한 흡수 밴드를 보여주고 있으며, 근적외선 레이저 (1W/cm^2) 10분 조사 시 농도 의존적인 광열 변환 효과를 나타내었다 (**그림 1**). 500 μg/mL 농도에서 최대 53.9°C까지 온도가 증가하여 우수한 광열 특성을 확인하였다.

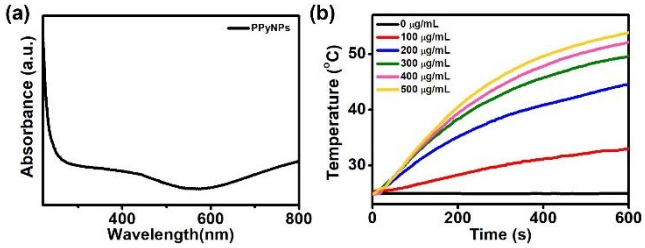


그림 1. PPyNPs의 (a) 흡수 스펙트럼, (b) 농도 (0-500 μg/mL)에 따른 광열 효과

합성된 PPyNPs는 EDC/NHS 반응을 통해 Aptamer-Diacetylene@PPyNPs 표면에 공유 결합되었다. 성공적인 결합 여부를 판단하기 위해 UV/Vis 흡수 스펙트럼 및 SEM 분석을 수행하였다 (**그림 2**). PPyNPs와 결합 후, Aptamer-Diacetylene@PPyNPs의 흡수 스펙트럼에서 PPyNPs의 고유한 흡수 피크가 나타났으며, SEM 이미지에서도 표면이 더 거칠어지고 크기가 증가한 것을 알 수 있다.

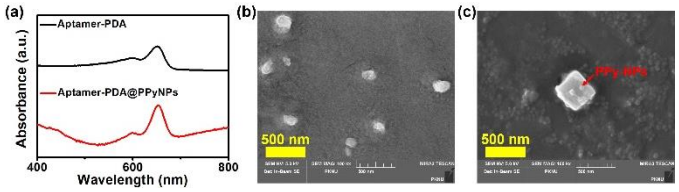


그림 2. (a,b) Aptamer-PDA의 UV/Vis 흡수 스펙트럼 및 SEM 이미지, (a, c) Aptamer-PDA@PPyNPs의 UV/Vis 흡수 스펙트럼 및 SEM 이미지

Aptamer-PDA@PPyNPs의 상피암 진단 성능을 평가하기 위해, HT-29 (상피암세포주) 세포와 배양하여 적색 형광 발현을 확인하였다 (**그림 3**). Aptamer-PDA@PPyNPs가 HT-29 세포 표면에 과발현된 EpCAM과 특이적으로 결합하였고, 이때 결합력이 PDA 내부 골격 구조의 뒤틀림을 발생시켜 적색 형광을 발한하였다. 이를 통해, EpCAM이 과발현되는 상피암세포에 대한 우수한 영상화가 가능함을 입증하였다.

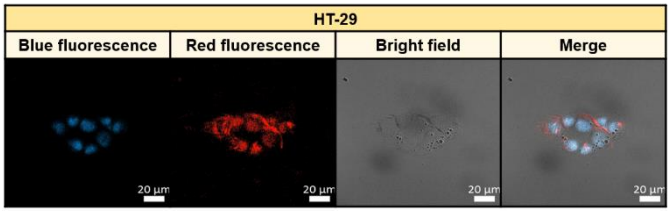


그림 3. Aptamer-PDA@PPyNPs의 HT-29 세포에서의 공초점 현미경 이미지

광열 치료 성능 평가를 위해, PPyNPs와 Aptamer-PDA@PPyNPs를 HT-29 세포에 배양한 후 근적외선 레이저 (1W/cm^2)를 10분간 조사하였다. 500 μg/mL 농도에서 HT-29 세포에서 49.60% (Aptamer-PDA@PPyNPs)의 세포 생존율을 보여 암세포에서 사멸 효과가 높은 것으로 확인되었다 (**그림 4b**).

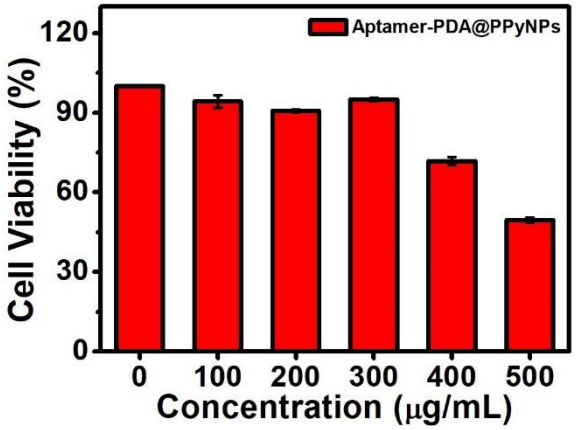


그림 4. PPyNPs, Aptamer-PDA@PPyNPs의 근적외선 레이저 조사 후 세포 생존율 평가

4. Acknowledgements

이 연구는 Ministry of Trade, Industry & Energy (MOTIE, Korea)의 지원 (20009356) 및 National Research Foundation of Korea (NRF)의 지원 (NRF-2022R1A2C1009383)을 받아 수행하였다.

5.참고 문헌

[1] Kim, T. E., Jang, H. J., Park, S. W., Wei, J., Cho, S., Park, W. I., ... & Jung, Y. K. (2021). Folic acid functionalized carbon dot/polypyrrole nanoparticles for specific bioimaging and photothermal therapy. *ACS Applied Bio Materials*, 4(4), 3453-3461.

[2] Gupta, N., & Malviya, R. (2021). Understanding and advancement in gold nanoparticle targeted photothermal therapy of cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1875(2), 188532.

[3] Sagong, H. Y., Son, M. H., Min, S. H., & Jung, Y. K. (2021). Controllable color change of polydiacetylene vesicles under thermal-photo stimuli. *Polymer*, 233, 124211.

P-076

동정맥기형 내피세포의 부착면적에 따른 증식 거동

함석훈[1], 전영우[1], 민찬홍[1], 강민우[1], 정호윤[2], 신현정[1*]

한국과학기술원 기계공학과[1]

경북대학교 의과대학 성형외과학교실[2]

Proliferation behavior of arteriovenous malformation endothelial cells based on spreading area of cell and nucleus

Seokhoon Ham[1], Youngwoo Jeon[1], Chanhong Min[1], Minwoo Kang[1], Ho Yun Chung[2], and Jennifer H.Shin[1*]

[1] Dept. of Mechanical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Korea

[2]Dept. of Plastic and Reconstructive Surgery, Kyungpook National University School of Medicine, Korea

*j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

AVM (Arteriovenous malformation) involves the generation of new blood vessels and their enlargement over time. Since these characteristics may be associated with the proliferation of constituent endothelial cells, it would be critical to investigate the proliferation behaviors in understanding how AVM develops. According to a recent report, immunohistochemistry revealed the heterogeneity of the endothelial population in AVM. In this study, the difference in proliferation degree was investigated based on morphology-based analysis. Our results showed that the proliferation degree of AVM endothelial cells, assessed by the spreading area of the cell and nucleus and that ratio, was significantly different from that of the normal cells.

1. 연구 배경

동정맥기형(Arteriovenous malformation)은 동맥과 정맥 사이에 단락이 만들어져 생기는 혈관기형(vascular malformation)으로, 동정맥루(arteriovenous fistula)를 수반하여 환자에게 치명적인 상태를 유발할 수 있고, 혈관이 점점 비대해짐에 따라 미관상의 문제 및 외과적인 기능장애를 유발할 수 있다. 동정맥기형은 이러한 좋지 않은 예후에도 그 발병 및 발달 원인이 정확히 알려진 바 없어 완치가 어려운 실정이다. 동정맥기형의 병변부위는 시간이 지남에 따라 새로운 혈관이 많아지면서 비대해 지는데, 이러한 특징은 내피세포의 신생혈관형성(angiogenic) 특성과 긴밀하게 연관되어 있다. 또한, 동정맥기형 병변 부위의 발달은 환자마다 그 속도와 크기가 상이하며 다양한 요인이 복합적으로 작용한다고 알려져 있다. 즉, 동정맥기형 병변 부위의 발달은 내피세포의 증식(proliferation)과 깊이 연관되어 있으며, 환자간 발달 양상의 차이를 일으키는 데에도 관여함을 알 수 있다.

최근 보고에 따르면, 혈관기형의 한 종류인 해면상 정맥기형(Cavernous venous malformation)과 정맥기형(Venous malformation)의 단일세포 서열 분석 결과에서 동맥, 정맥 그리고 모세혈관 내피세포의 분화 마커를 발현한 세포들이 존재함을 확인했고[1], 더불어 동정맥기형의 조직면역염색(immunohistochemistry)에서도 동맥, 정맥 그리고 모세혈관 내피세포의 분화 마커가 발현된 것을 확인했다[2]. 동맥, 정맥 그리고 모세혈관 내피세포는 유전형질이 구별되며, 그 형태와 기능이 조금씩 다르다고 알려져 있다. 이는 내피세포의 이질성(heterogeneity)이 동정맥기형 환자간 병변 발달속도를 상이하도록 나타나게 할 수 있음을 암시한다. 또한 그 이질적인 군집의 특성을 규명할 수 있다면 동정맥기형의 근본적인 발병 및 발달 원인을 이해하는 데에 기여할 것이다.

세포의 형태와 기능은 기계신호전달(Mechano-transduction)을 통해 서로 밀접하게 연관되어 있다. 세포의 형태는 접착(adhesion)특성을 반영하고, 세포핵의 형태는 DNA의 양 혹은 세포 내 장력의 효과를 반영하여 Central dogma를 조절할 수 있다. 또한 세포와 세포핵 크기의 비율은 악성(malignant) 및 다양한 신호전달과 관련되어 있다.

본 연구에서는 동정맥기형에 동맥, 정맥, 그리고 모세혈관 기원 내피세포가 동시에 존재하는 이질성(heterogeneity)을 참고하여, 세포의 형태학적 특징을 기반으로 증식 정도(Proliferation degree)의 차이를 조사했다. AVM 내피세포의 증식 정도는 형태학적 특징 중 세포 및 핵의 부착면적(spreading area)과 그 비율에 따라 구분됨을 확인했다.

2.연구 방법

실험에 사용된 내피세포는 경북대학교병원에서 환자의 동정맥기형 병변부위로부터 분리되었다. 동정맥기형 내피세포 각각의 증식률을 관찰하기 위해 세포배양 플레이트에 내피세포를 20 cells/cm^2 으로 배양했고, 실시간 촬영을 통해 세포분열과정을 관측했다. 이미지 분석에 사용된 세포 수는 총 200개이고, 세포분열 후 생성된 딸세포의 수를 기반으로 각 세포를 **표 1**과 같이 4개의 증식 정도로 분류했다. 4개의 증식 정도 중 'No Doubling' 은 48시간동안 세포분열을 하지 않은 경우, 'Doubling^1' 은 세포분열을 한번 겪은 경우, 'Doubling^2'는 세포분열 후 딸세포수가 4~7개인 경우, 그리고 'Doubling$^{\geq 3}$'는 세포분열 후 딸세포수가 8개 이상인 경우로 설정했다.

세포의 형태학적 특징은 각 세포 이미지에 대한 세포 및 세포핵 마스크를 제작하여 부착면적(Spreading Area), 둘레(Perimeter), 종횡비(Aspect ratio), Compactness, Roundness를 추출했고, 세포 및 세포핵의 부착면적비(Area ratio of cell/nucleus)를 계산하여 추출했다. 이핵세포(Binucleated cell)의 경우, 세포핵의 부착면적과 둘레는 두 핵의 합으로 계산하고, 종횡비와 Compactness, 그리고 Roundness는 두 핵의 평균값으로 계산했다.

3. 연구 결과

표 1. 증식 정도에 따른 세포 수 측정

	Number of cells (total: 200)	Number of binucleated cells (total: 20)
No Doubling	110	16
Doubling ^{1}	28	2
Doubling ^{2}	40	2
Doubling $^{\geq 3}$	22	0

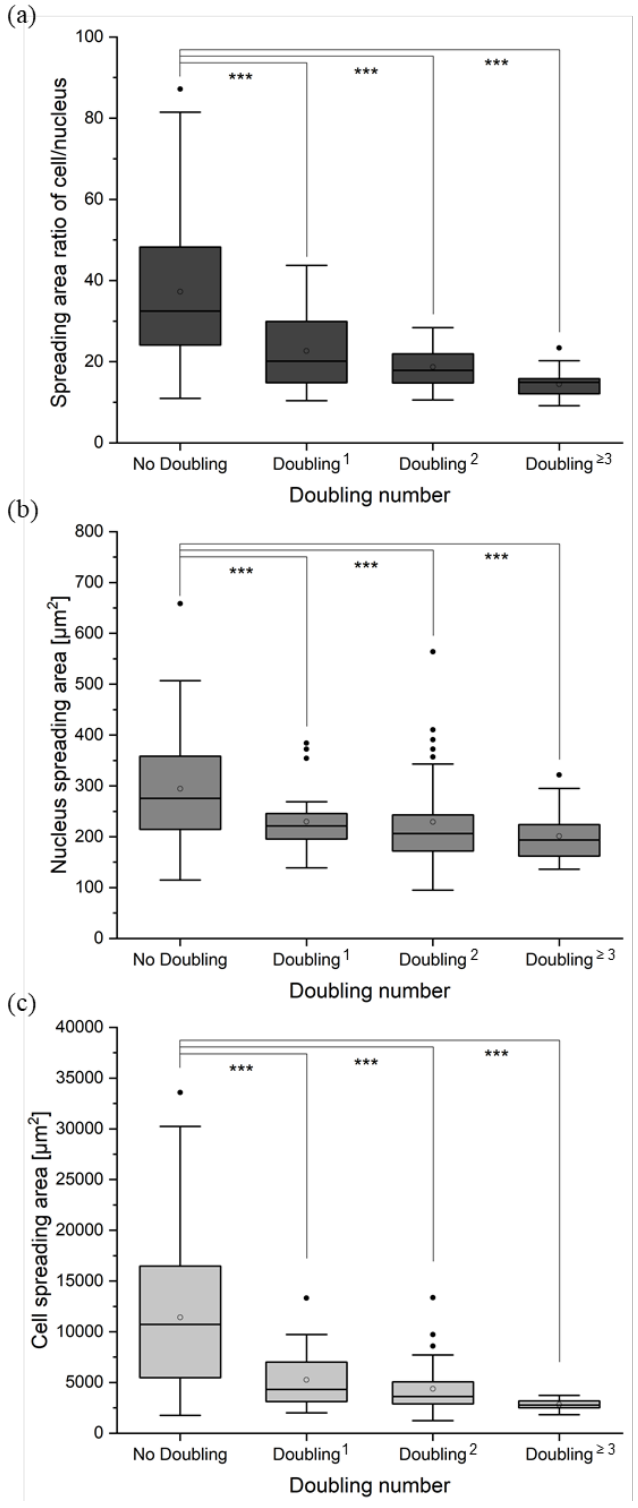


그림 1. 증식 정도에 따른 형태학적 특징 분석. **(a)** 증식 정도에 따른 세포 및 세포핵 부착면적비. **(b)** 증식 정도에 따른 세포핵 부착면적. **(c)** 증식 정도에 따른 세포 부착면적

동정맥기형 내피세포의 형태학적 특징과 증식 정도의 관계를 분석한 결과, 세포 및 세포핵 부착면적과 그 부착면적비를 제외한 형태학적 특징들의 경우 증식 정도에 따른 유의미한 차이가 나타나지 않았다(본문에 없음). **그림 1**과 같이 세포 및 세포핵 부착면적비와 세포 부착면적, 그리고 세포핵 부착면적 모두 'No Doubling'이 다른 증식 정도와 비교하여 유의미한 차이가 나타났다. 'No Doubling'에 속하는 세포들은 다른 증식 정도들과 비교하여 세포 및 세포핵 부착면적비와 세포 부착면적의 평균값이 각각 최소 1.6배 그리고 2.1배의 값보다 높게 나타났고, 세포핵 부착면적은 약 1.2배 정도 값을 보였다. 이는 세포 및 세포핵 부착면적 정보를 통해 동정맥기형 내피세포를 'No Doubling'인 세포들과 아닌 것들로 구분할 수 있음을 의미한다. 일반적인 세포분열주기가 24시간~48시간임을 참고하면, 'No Doubling'인 세포들은 비이상적 세포로 간주할 수 있다. 이러한 세포들은 첫번째, 세포와 세포핵 부피가 다른 일반적인 세포들과 비교하여 큰 세포이거나, 두번째, 세포의 부착력이 다른 세포들보다 강력해서 세포 및 세포핵의 부착면적(spreading area)이 커진 경우로 해석할 수 있다. 반면, 다른 증식 정도를 가지는 세포들은, 세포 및 세포핵 부피가 비이상적으로 크지 않거나, 부착력이 비이상적으로 강하지 않은 세포임을 암시한다.

표 1을 보면 이핵 세포의 80%가 'No Doubling'로 나타난 것을 알 수 있는데, 이는 전체 세포에서 'No Doubling'에 속한 세포의 비율인 55%보다 높은 값으로, 이핵 세포가 높은 확률로 'No Doubling'에 속한다는 것을 의미한다. 이핵 세포는 정상조직보다는 종양조직에서 더 많이 발견되며, 아직 그 거동에 대해서는 완벽하게 이해되지 않고 있다. 본 연구결과는 동정맥기형 이핵 세포가 세포분열을 억제하는 특징을 나타낼 것임을 암시한다.

세포 및 세포핵의 부착면적비에 대한 정보를 통해 'No Doubling'과 나머지 증식 정도의 세포들을 구분하는 데에 성공했다. 하지만, 'Doubling^{1}', 'Doubling^{2}', 'Doubling$^{\geq 3}$'의 세포들을 구분하는 데에는 실패했는데, 이는 추후 세포 이미지의 질감특성(texture features)과 동적특성(dynamic features)을 함께 고려하여 세포 군집 분류(clustering)를 시도한다면 네 증식 정도를 모두 구분할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 이러한 추가 분석을 통해 이핵 세포의 특성을 규명하고, 동정맥기형 내피세포의 형태학적 이질성과 증식 이질성의 상관관계를 찾아낸다면, 동정맥기형의 새로운 치료 전략 기법을 제시할 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-020M3A9E403965813)

5.참고 문헌

[1] Li, Yongyun et al. "Cellular heterogeneity and immune microenvironment revealed by single-cell transcriptome in venous malformation and cavernous venous malformation." *Journal of molecular and cellular cardiology* vol.162,130-143, 2011

[2] Thomas, Jaya Mary et al. "Gene expression analysis of nidus of cerebral arteriovenous malformations reveals vascular structures with deficient differentiation and maturation." *PloS one,* Vol 13,6, e0198617, 2018

P-077

방광의 유체공학적 기능을 모사한 체외 시스템 개발

김대한[1*], 박상욱[1], 박중열[1,2]

중앙대학교 기계공학과[1]

중앙대학교 지능형에너지산업학과[2]

Development of an in vitro system that simulates the fluid dynamic function of the bladder

Daehan Kim[1*], Sang Wook Park[1], Joong Yull Park[1,2]

School of Mechanical Engineering, College of Engineering, Chung-Ang University

Department of Intelligent Energy and Industry, Graduate School, Chung-Ang University

[*]toto0825@cau.ac.kr

Abstract

The bladder is a human organ in which both hydrodynamic phenomena due to inflow and outflow of urine and mechanical phenomena due to expansion and contraction of the bladder wall occur simultaneously. Therefore, in order to accurately study various diseases occurring inside the bladder, it is necessary to create a hydrodynamic and mechanical stimulation environment. However, there are very few studies on the bladder, which is processed by applying hydrodynamic and mechanical stimulation simultaneously. Here, we developed a bladder simulation system that can simultaneously create an environment for both hydrodynamic stimulation due to inflow and outflow of media and mechanical stimulation due to membrane deformation. Cell culture wells and membranes were made of polydimethylsiloxane (PDMS), a flexible, transparent and biocompatible material. As liquid flows into or out of the PDMS well, the force applied to the membrane changes due to the weight of the fluid, thereby expanding or contracting the membrane. When 6-7 mL of liquid was injected into the membrane with a thickness of 5 um, the result was closest to the actual bladder deformation rate of 50%. The bladder simulation system proposed in this study is a system that can simultaneously simulate the hydrodynamic stimulation caused by the inflow and outflow of urine from the bladder, and the mechanical stimulation caused by the expansion and contraction of the bladder wall. This system will be a good tool to study how bladder cells and various cells respond to hydrodynamic and mechanical stimuli.

1. 연구 배경

방광은 소변이 유입되며 배출되는 신체의 기관이다. 대표적인 배뇨장애 질환인 전립선비대증은 60대에 약 38%, 80대 이상에서 약 54%의 유병률을 보이는 흔한 질환이다. 전립선비대증의 유병률은 고령화, 비만화, 성인병 증가 등으로 인해서 연평균 약 7.2%씩 빠른 속도로 증가하고 있다. 또한 방광암은 모든 암종 중 9번째로 흔하게 발병되는 암으로 남성이 여성에 비해서 3~4배 더 많이 발생하여 남성의 암 중에서는 발병률이 7위이다. 위와 같은 배뇨장애 및 방광암 등, 방광에서 발생되는 질병이 대한 동물모델이 있긴 하지만 발생기전과 다른 질환과의 관련성 등을 입증할 수 있는 기초 연구는 부족한 상황이다.

방광은 뇨가 천천히 유입되며 배뇨시 방광의 수축으로 인해서 빠른 속도로 배뇨되는 유체역학적 특징을 가진 기관이다. 또한 방광은 뇨가 완전히 차오를 시, 비어있을 때에 비해서 크기가 50% 이상 증가한다 [1]. 따라서 방광 내부의 세포는 유체역학적, 기계적 자극을 계속해서 받는 상태이다. 방광 세포의 특성을 정확하여 예측하기 위해서는 페트리 디쉬 위에서 진행되는 아무런 기계적 자극이 없는 환경이 아닌 실제 방광 내부와 비슷하게 유체역학적, 기계적 자극이 있는 환경에서 세포가 배양되어야 할 것이다.

이 연구에서는 실제 방광의 환경을 모사하기 위하여 배양액의 주입과 배출에 따라서 세포 배양 바닥 면에 수축, 팽창하는 방광 모사 시스템을 제작하였다. 배양액의 주입과 배출은 방광 내부에 뇨가 모이고 배출되는 것을 모사한 것이며, 세포 배양 바닥 면이 수축, 팽창하는 것은 실제 방광이 수축, 팽창하는 것을 모사한 것이다. 세포 배양 바닥 면은 변형이 잘 되고 투명하며 생체 적합한 재료인 polydimethylsiloxane (PDMS) 멤브레인을 사용하였다. 실제 방광의 수축 팽창률은 약 50% 내외이기 때문에 이와 비슷한 정도로 수축 팽창할 수 있는 PDMS 멤브레인의 두께 및 주입될 배양액의 용량이 결정되었다. 실제 방광가 같은 유체역학적, 기계적 자극을 동시에 줄 수 있는 이 방광 모사 시스템은 방광 질환의 발생기전 및 치료방법 연구에 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

2.연구 방법

세포 배양 바닥면으로 사용될 멤브레인은 변형이 잘 되고 투명하며 생체 적합한 재료인 PDMS로 제작되었다. PDMS 멤브레인은 본 연구진이 보유한, 물 위에서 얇은 PDMS 멤브레인을 제작하는 방법인 Floating on Water (FoW) 방법으로 제작되었다 [2]. PDMS base와 curing agent (Sylgard 184, Dow corning)를 10대 1의 비율로 섞은 PDMS mixture는 약 10분 동안 데시케이터에서 내부 공기가 제거되었다. 1000 μL 파이펫 팁을 이용하여 PDMS mixture가 물이 채워진 90파이 페트리디쉬 위에 2~4방울 떨어뜨려졌다. PDMS의 밀도는 물보다 낮기 때문에 물 위에 떨어진 PDMS mixture는 물 표면으로 빠르게 퍼졌다. 페트리디쉬는 80도의 핫플레이트에 1시간 동안 위치되어 경화되었고, 완성된 PDMS 멤브레인을 얻을 수 있었다. 일반적인 스핀코팅 방법으로 PDMS 멤브레인을 제작하였을 때, 10 μm 내외의 얇은 멤브레인을 제작하는데 복잡한 방법이 요구되었고 완성된 멤브레인을 다루기도 어려웠다. 하지만 물 위에 경화되지 않은 PDMS mixture를 떨어뜨리는 것으로 쉽게 얇은 멤브레인을 제작하였고, 완성된 멤브레인이 물 위에 떠있기 때문에 다루기도 비교적 간단하였다.

세포 배양 부분의 벽면을 이루는 웰도 생체 적합한 PDMS로 제작되었다. PDMS 웰의 크기는 추후 실험 대조군과의 비교를 용이하게 하기 위하여 6-well

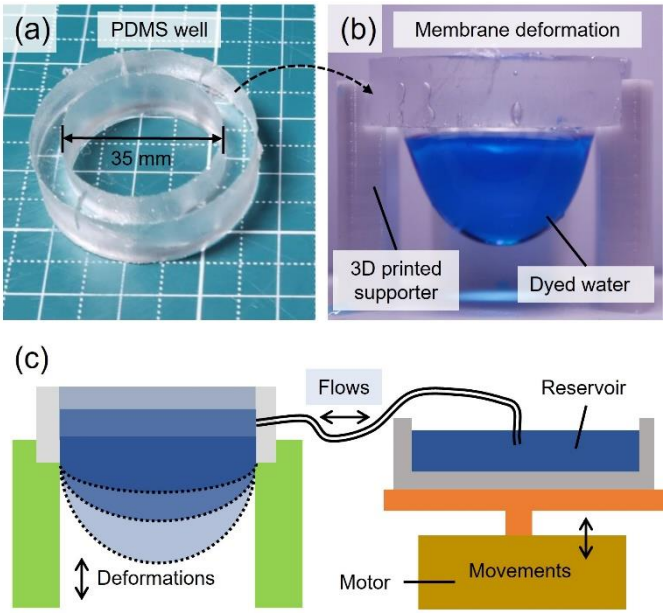


그림 1. PDMS 웰과 멤브레인을 이용한 방광 모사 시스템. (a) PDMS 웰의 사진. 웰의 직경은 6-well 플레이트의 직경과 동일한 35 mm이다. (b) PDMS 웰에 물을 주입하여 멤브레인이 변형된 사진. (c) PDMS 멤브레인이 수축, 팽창하는 시스템의 개략도.

플레이트와 동일한 크기인 직경 35 mm로 제작되었다. PDMS 웰을 제작하기 위한 몰드는 아크릴을 Computer Numerical Control (CNC) 가공하여 제작되었다. 제작된 PDMS 멤브레인과 웰은 특별한 접착 과정 없이 물 위에 떠있는 PDMS 멤브레인을 웰로 떠내는 과정으로 고정되었다. 플라즈마 본딩이나 접착제 없이도 멤브레인과 웰이 분리되지 않고 안정적으로 접착되어 있는 것을 확인할 수 있었다. PDMS 웰의 옆 부분에는 직경 1.5 mm의 펀치로 구멍을 뚫어서 테프론 튜브를 이용하여 액체를 주입하고 배출할 수 있도록 하였다. 액체 주입 시 PDMS 멤브레인이 아래로 변형하기 때문에 시스템이 공중에 떠있어야 하기 때문에 3D 프린터를 이용하여 시스템의 외부 형태를 제작하였다.

3. 연구 결과

그림 1a와 같이 바닥이 PDMS 멤브레인으로 되어있어 방광의 수축과 팽창을 모사할 수 있는 PDMS 웰이 성공적으로 제작되었다. 웰의 직경은 6-well 플레이트의 직경과 동일한 35 mm이다. PDMS 웰에 파란색으로 염색된 물을 주입하여 실제 방광과 같이 성공적으로 팽창하는 것을 관찰할 수 있었다 (그림 1b). PDMS 웰을 이용하여 방광의 수축과 팽창을 모사할 수 있는 시스템을 제작하였다 (그림 1c). 미디어가 채워져있는 디쉬가 리니어 모터에 연결되어 위아래로 움직이게 된다. 디쉬는 PDMS 웰과 튜브로 연결되어, 디쉬가 움직임에 따라서 베르누이의 법칙에 의해 미디어가 주입되거나 배출되고, 동시에 멤브레인이 팽창, 수축하여 방광의 움직임을 모사한다.

주입되는 액체의 용량에 따른 PDMS 멤브레인의 길이 변화에 대한 실험을 세 가지 멤브레인 두께에서 진행하였다 (그림 2). FoW 방법으로 제작된 PDMS 멤브레인의 두께는 제작 시 주입된 PDMS 용액의 방울 수에 따라서 달라진다. 2, 3, 4 방울의 PDMS에서 각각 약 5 μm, 9 μm, 11 μm 두께의 멤브레인이 제작된다. 각각의 멤브레인이 부착된 PDMS 웰에 물을 넣고 멤브레인의 변형을 측정하였다. 멤브레인의 처음 길이는 35 mm으며 실제 방광의 변형률과 유사하도록 50%의 변형된 길이인 52.5 mm에 선으로 표시하였다. 실험 결과 9, 10 μm 두께의 멤브레인에서는 최대 5 mm 정도의 작은 변형만을 보였다. 하지만 5 μm 두께의 멤브레인은 상대적으로 매우 큰 변형을 보였다. 11 mL의 물을 주입했을 때 멤브레인의 총 길이 65 mm로 약 30 mm의 변형을 보였다. 따라서 원하는 변형률을 얻을 수 있는 5 μm 두께의 멤브레인을 이용하여 실험을 진행하는 것이 가장 좋다는 결론이 나왔다. 실제 방광에 뇨가 가장 많이 있었을 때 약 50%의 변형률을 보이기 때문에 이와 유사한 환경을 만들기 위해서 5 μm 두께의 멤브레인에 6~7 mL의 액체를 넣어서 약 50%의 변형률을 얻을 수 있다.

이 실험결과를 이용하여 세포가 다양한 변형률을 통한 자극을 받는 환경을 모사하여 세포 배양 실험을 할 수 있을 것이다. 이는 실제 방광의 벽이 뇨의 유입과 유출에 따라서 변화하는 것을 모사하여 실험의 신뢰도를 높일 수 있을 것이다. 또한 방광벽은 일정한 변형률을 유지한 채로 있는 것이 아니라 시간에 따라서 뇨가 조금씩 유입되며 벽도 조금씩 팽창한다. 이 현상을 PDMS 웰에 유체가 조금씩

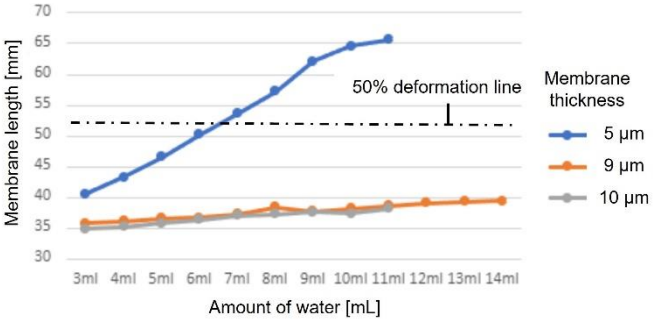


그림 2. 주입되는 액체의 용량에 따른 PDMS 멤브레인의 길이 변화 그래프. 초기 멤브레인의 길이는 35 mm이다. PDMS 멤브레인 제작 시 PDMS 용액이 2, 3, 4 방울이 주입되면 완성된 멤브레인의 두께는 각각 약 5, 9, 10 μm가 된다. 50% 변형선은 초기 멤브레인의 길이인 35 mm가 50% 변형된 52.5 mm 길이르 표시한 선이다.

주입되게 하여 모사할 수 있다. 따라서 이 연구에서 제안한 방광 모사 시스템은 실제 방광에서 발생하는 뇨의 유입과 유출로 인한 유체역학적 자극, 방광벽의 팽창과 수축으로 인한 기계적인 자극을 동시에 모사할 수 있는 시스템으로서 유체역학적, 기계적 자극 하에 방광 세포 및 다양한 세포가 어떻게 반응하는지 연구할 수 있는 좋은 도구가 될 것이다.

4. Acknowledgements

This research was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (2018M3A9H1023141 and 2022R1A2C2008207).

5.참고 문헌

[1] Justyna D. Kobzda et al., “Three-Dimensional Dosimetry of the Full and Empty Bladder in High Dose Rate Vaginal Cuff Brachytherapy” *International Journal of Gynecological Cancer*, Vol.23, No.5, pp.923-927, **2014**

[2] Daehan Kim et al., “Floating-on-water Fabrication Method for Thin Polydimethylsiloxane Membranes” *Polymers*, Vol.11, No.8, 1264, **2019**

P-078

근전도 센서를 이용한 손 자세 인식과 레이더 플롯 기반 시각적 피드백 훈련

김종만, 양수민, 구범모, 이승희, 김영호*
연세대학교 의공학과

Hand Posture Recognition and Radar Plot-based Visual Feedback Training using sEMG Sensors

Jongman Kim, Sumin Yang, Bummo Koo, Seunghee Lee, Youngho Kim*
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Republic of Korea
*younghokim@yonsei.ac.kr

Abstract

sEMG-based pattern recognition is useful for human-computer interactions, the rehabilitation, and the control of myoelectric prostheses. However, the classification performance of sEMG-based gesture recognition was degraded by high variability in the sEMG signals of untrained users. In this study, the hand posture recognition algorithm was developed for the healthy adults and a bilateral forearm amputee using sEMG sensors, and radar plot-based visual feedback training was suggested to improve the performance of the hand posture recognition. The visual feedback training was effective to improve the classification accuracies of the healthy adults and a bilateral forearm amputee. In the future, the radar plot-based visual feedback training would help the amputees for the rehabilitation and the control various myoelectric prostheses.

1. 연구 배경

근전도 신호는 움직임이나 의도에 관련된 많은 정보들을 가지고 있다. 이러한 정보들은 다양한 분야에서 사용자의 상태를 평가, 진단하거나 동작과 의도를 인식는데 활용되고 있다. 특히 근전도를 이용한 동작인식 기술은 human-computer interaction (HCI) 분야에서 로봇이나 컴퓨터와 상호작용하는 가장 유망한 방법들 중 하나로 제안되고 있다. 이와 같은 근전도 기반 동작인식 기술은 재활훈련이나 전동의수 제어를 목적으로한 임상 분야에서도 많은 연구가 진행되어왔다[1].

상지 절단으로 인해 고통받는 절단환자들의 삶의 질 향상을 위해 다양한 전동의수가 개발됨에 따라 이를 제어하기 위한 근전도 기반 동작인식 기술 또한 많은 관심을 받고 있다. 그러나 일반인과 달리 절단환자의 경우 수술 및 예후에 따라 특정 근육이 손실될 수 있으며, 절단된 기간이 오래된 경우에는 대부분의 근육들이 감퇴되는 문제가 발생한다. 환자들의 근육 손실 및 감퇴는 근전도 패턴의 변동성의 증가를 유발하며, 이는 동작인식 시스템의 성능을 저하시키는 주요 원인이 된다[2]. 이는 환자 대상 시스템을 개발하는 경우 시스템의 최적화 뿐만 아니라 사용자에 대한 훈련도 중요함을 의미한다. 현재 임상에서는 절단환자의 환부 재활을 위해 건측과 환측을 동시에 움직이며 훈련하는 mirror therapy와 환측으로 수행하고 있는 동작을 상상하며 훈련하는 mental imagery를 진행하고 있다. 그러나 이와 같은 훈련 프로토콜들은 피험자 스스로가 환부의 움직임에 대한 정보를 실시간으로 확인할 수 없으며, 실제 재활효과의 정량적인 검증도 부족한 상황이다[3]. 또한 양 손이 모두 절단된 환자들은 건측의 부재로 인해 mirror therapy와 같은 훈련에는 참여하지 못하고 있다.

본 연구에서는 다채널 근전도 센서를 이용하여 일반인과 양 손 절단환자의 손 자세 별 근전도 신호를 측정하였다. 측정된 신호는 두 종류의 특성벡터와 함께 인공신경망 분류기 개발에 사용되었다. 또한 양 손 절단환자에게도 적용할 수 있는 Radar plot 기반 visual feedback 훈련 방법을 제안하였으며, 일반인과 절단환자 모두를 대상으로 훈련을 실시하였다.

2.연구 방법

실험에는 건강한 일반인(healthy adults; HA) 10명(남성 7명, 여성 3명, 24.1 ± 1.2세)과 하완절단자(forearm amputee; FA) 1명(남성, 45세)이 참여하였다. 절단자는 양측 하완이 모두 절단된 사람으로 21년 전에 절단되었으며, 모든 피험자들은 인지적 문제가 없는 사람으로 모집하였다.

근전도 신호는 Delsys Trigno 무선 근전도 센서(Delsys Inc., Boston, MA)를 사용하여 1,926Hz의 샘플링 주파수로 측정되었다. 일반인의 근전도 센서 부착 위치는 flexor digitorum superficialis (FDS), extensor digi-torum (ED), extensor digitorum minimi (EDM), extensor pollicis (EP), flexor carpi radialis (FCR), flexor carpi ulnaris (FCU), extensor carpi radialis (ECR), extensor carpi ulnaris (ECU), brachioradialis (BR)로 선정하였다. 절단자는 잔존근육 확인을 위해 충남대학교 병원에서 MRI (Magnetom skyra, SIEMENS) 촬영 후 3D reconstruction (Mimics Research 20.0, Materi-alise NV) 분석을 진행하였으며, 이를 토대로 8개 하완근육을 선정하였다: brachioradialis, FCR, ECR, ED, ECU, flexor digitorum profundus (FDP), FDS, FCU (그림 1).

피험자들은 하완에 근전도 센서를 부착한 후 선행연구에서 제안한 12가지 손 자세를 5초 이상 유지하여 수행하였으며, 각 자세를 10회씩 반복하였다[4]. 이때 모든 피험자들은 LabVIEW (National Instruments, Austin, TX, USA)를 이용하여 구현된 실시간 근전도 신호 기반 레이더 플롯을 통해 시각적 피드백을 제공받았으며, 시각적 피드백 훈련과 근전도 측정 실험은 일반인과 절단자에게 각각 2일과 5일 동안 진행되었다.

측정된 근전도 데이터는 두 종류의 특성벡터(단일 MAV 및 Hudgins' set[5])로 연산된 후 Matlab에서 지원하는 Deep Learning Toolbox(Mathworks, Inc., Natick, MA, USA)의 인공신경망 분류기 학습에 적용되었다. 분류기의 훈련 및 평가는 10-fold cross validation으로 진행되었으며, 분류 결과는 IBM SPSS Statistics (IBM, Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 통해 Kruskal–Wallis H test와 pairwise comparison으로 통계적 유의성($p < 0.05$)을 검증하였다.

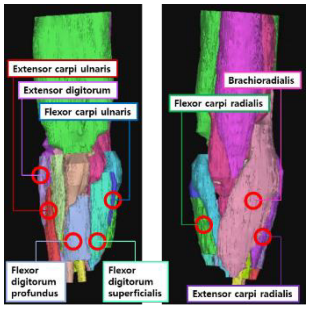


그림 1. 절단자 3D reconstruction data

3. 연구 결과

모든 피험자들은 시각적 피드백 훈련을 통해 분류 정확도가 향상된 것으로 나타났다 (그림 2). 일반인의 경우 시각적 피드백 훈련에 따라 단일 MAV를 적용한 분류기는 87.7±6.5%에서 91.2±4.3%로 분류 정확도가 향상되었으며, Hudgins' set을 적용한 분류기는 90.3±4.7%에서 95.1±3.4%로 분류 정확도가 향상되었다. 그러나 두 경우 모두 통계적 유의성은 나타나지 않았다.

절단환자의 경우 시각적 피드백 훈련에 따라 단일 MAV를 적용한 분류기는 32.8± 5.7% (Day 1)에서 76.5±11.1% (Day 5)로 분류 정확도가 향상되었으며, Hudgins' set을 적용한 분류기는 30.9±8.9% (Day 1)에서 84.2±6.7% (Day 5)로 분류 정확도가 향상되었다. 절단자의 단일 MAV 기반 분류기는 Day 3 (59.7±10.6%)부터 통계적으로 유의한 향상을 보였으며, Hudgins' set 기반 분류기는 Day 4 (85.5±9.8%)부터 통계적으로 유의한 향상을 보였다. 동일한 훈련 조건일 때 절단자의 Day 1을 제외한 모든 경우에서 Hudgins' set 적용을 통해 분류 성능을 향상시킬 수 있었으나 일반인의 Day 2에서만 통계적 유의성이 나타났다.

절단환자의 전동의수 제어를 위한 근전도 기반 동작인식 알고리즘의 실용성을 높이기 위해서는 일반인 뿐만 아니라 실제 전동의수 사용자인 절단환자에 대한 연구도 중요하다. 이에 본 연구에서는 사용자의 근전도 패턴을 실시간으로 표현하는 Radar plot을 이용하여 visual feedback 훈련 프로토콜을 제시하였으며, 일반인과 절단환자 모두에게 적용하여 훈련의 효과를 검증하였다.

일반인들은 시각적 피드백 훈련 전에도 최적화된 특성벡터 (Hudgins' set) 적용을 통해 분류 정확도가 향상되는 모습을 보였다. 그러나 절단환자는 최적화된 특성벡터를 적용하여도 정확도가 오히려 떨어졌으며, 이는 레이더 플롯 기반 시각적 피드백 훈련을 통해 개선되었다. 일반인과 절단환자 모두 피드백 훈련에 참여한 후 분류 정확도가 향상되었으며, 특성벡터 최적화에 따른 분류 정확도의 향상 효과도 시각적 피드백 훈련 전보다 큰 것으로 나타났다. 이러한 결과는 시스템의 최적화 뿐만 아니라 사용자의 훈련을 통한 근전도 신호의 변동성 개선도 절단환자 대상 근전도 기반 동작인식 알고리즘의 성능을 향상시키는데 중요함을 의미한다. 게다가 visual feedback 훈련에 따른 분류성능의 향상은 절단환자와 일반인 모두에게서 나타났으므로 radar plot 기반 visual feedback 훈련은 일반인을 대상으로한 근전도 기반 동작인식 시스템에도 효과적일 것이다.

향후 연구에서는 보다 많은 수의 절단환자를 대상으로 데이터를 측정하여 환자 대상 근전도 기반 동작인식 알고리즘을 개선할 것이다. 또한 visual feedback 훈련을 장기간동안 진행함으로써 훈련이 지속되었을 때 나타나는 효과와 문제점을 분석할 것이며, 실제 전동의수에 적용할 수 있도록 근전도 센서의 부착 위치와 숫자를 최적화하는 연구도 진행할 계획이다.

4. Acknowledgements

This research was financially supported by a major project of the Korea Institute of Machinery and Materials (Project ID: NK238F) and the Institute of Civil Military Technology Cooperation funded by the Defense Acquisition Program Administration and Ministry of Trade, Industry and Energy of Korean government under grant No.21-SF-GU-07.

5.참고 문헌

[1] Ahmadizadeh, Chakaveh, Mahta Khoshnam, and Carlo Menon. "Human machine interfaces in upper-limb prosthesis control: a survey of techniques for preprocessing and processing of biosignals." IEEE Signal Processing Magazine, Vol.38, No.4, p.12-22, 2021.

[2] Phinyomark, Angkoon, and Erik Scheme. "EMG pattern recognition in the era of big data and deep learning." Big Data and Cognitive Computing, Vol.2, No.3, p.21, 2018.

[3] Barbin, Jessie, et al. "The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: a systematic review." Annals of physical and rehabilitation medicine, Vol.59, No.4, p.270-275, 2016.

[4] Kim, Jongman, et al. "sEMG-Based Hand Posture Recognition Considering Electrode Shift, Feature Vectors, and Posture Groups." Sensors, Vol.21, No.22, p.7681, 2021.

[5] Hudgins, Bernard, Philip Parker, and Robert N. Scott. "A new strategy for multifunction myoelectric control." IEEE transactions on biomedical engineering Vol.40, No.1, p.82-94, 1993.

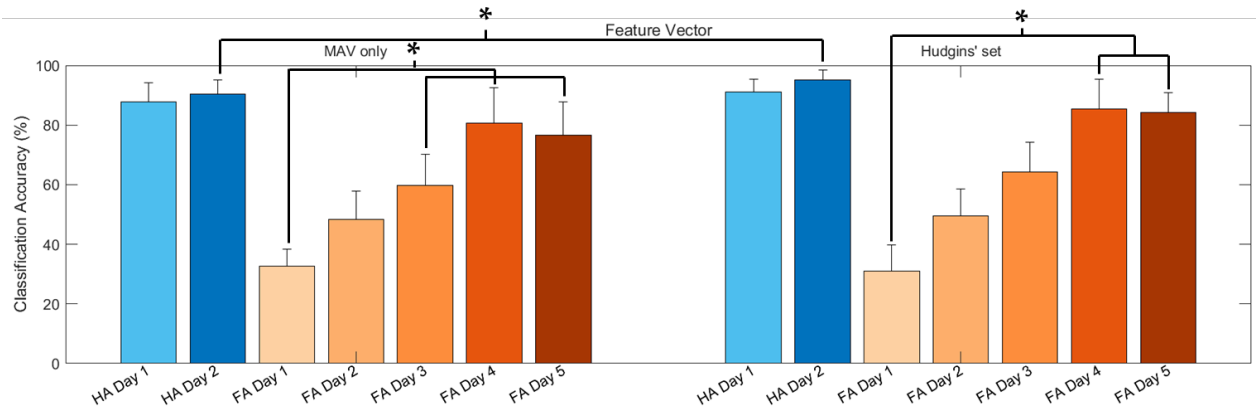


그림 2. 특성벡터와 훈련일수에 따른 일반인과 절단환자의 분류 정확도 (*: $p < 0.05$)

P-079

수술 로봇 플랫폼의 환자 측 구동부에 대한 기구학적 메커니즘 고찰 및 시뮬레이션

이종현[1], 김영균[1], 심재우[1], 이원석[2], 조민우[3], 김성완[3,4,5*]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[1], 서울대학교 의과대학 의학과[2], 서울대학교병원 융합의학과[3],

서울대학교 의과대학 의공학교실[4], 서울대학교 바이오공학연구소[5]

Kinematic Mechanism Consideration and Simulation about the Patient Side Manipulator of the Surgical Robot Platform

Jong Hyeon Lee[1], Young Gyun Kim[1], Jae Woo Shim[1], Wounsuk Rhee[2], Minwoo Cho[3], Sungwan Kim[3,4,5*]

[1]Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Korea

[2]Seoul National University College of Medicine, Korea

[3]Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea

[4]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Korea

[5]Institute of Bio Engineering, Seoul National University, Korea

[*]sungwan@snu.ac.kr

Abstract

Robotic surgery which is operating surgery based on using a surgical robot platform has been adopted in the surgical field globally due to the advantages such as shortened hospital stay, lessened blood loss, minified scars at the surgical site, etc. The patient side manipulators (PSM) of the surgical robot platforms which are manipulated by surgeons are based on the remote center-of-motion (RCM) mechanism to minimize the scars of the patients. Among the various RCM mechanisms, the parallelogram RCM mechanism is widely used for the PSM. In this research, the kinematical consideration is performed about the parallelogram RCM mechanism based on the six-bar linkage and proved with simulation.

1. 연구 배경

최근 수술 분야에 있어, 짧은 입원 기간, 적은 출혈량, 최소화된 수술로 인한 흉터, 수술 후 향상된 회복 예후 등의 장점을 기반으로 수술 로봇을 활용하는 최소 침습 로봇 수술이 전 세계적으로 주목 받고 있다[1].

최소 침습 로봇 수술은 복강경 수술 시 주로 활용되며, 복부 혹은 흉부를 크게 절개하는 대신 0.5~1.5cm 크기의 작은 절개를 진행하고 수술 로봇 시스템의 환자 측 구동부인 겸자, 지혈, 봉합 기구 등의 수술 도구 및 내시경을 삽입하여 수술을 진행한다. 수술 도구 및 내시경 등의 환자 측 구동부는 작은 절개를 중심으로 원뿔 모양의 작업 반경(Work Space, WS)을 출력하는 메커니즘을 기반으로 동작한다. 이를 RCM (Remote center-of-motion) 메커니즘이라고 하며, 작은 절개를 진행한 부분을 RCM이라고 칭한다. 즉, 환자 측 구동부는 RCM을 중심으로 움직임을 출력하는 특정한 하드웨어적 설계를 기반으로 개발된다.

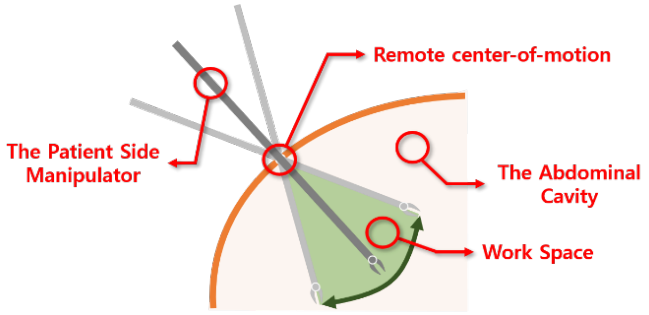


그림 1. 로봇 수술 시 환자 측 구동부의 RCM 메커니즘

RCM 메커니즘은 다양한 종류가 존재하나 수술 로봇 시스템의 경우 주로 평행사변형(Parallelogram) 타입의 메커니즘을 기반으로 개발된다[2]. 향후 수술 로봇은 복강경 수술뿐만 아니라 다양한 수술 부위에 적용되기 위하여 적절한 작업 반경을 제공할 수 있도록 개발될 것이다.

이에, 본 논문은 평행사변형 타입의 6절 링크 기구 장치를 활용하여 해당 RCM 메커니즘을 설계하였다. 이를 기반으로 링크의 길이에 따른 작업 반경의 계산을 진행하여 향후 실제 메커니즘 설계 시 활용 가능한 수식을 제시하였고, 시뮬레이션을 통해 설계한 메커니즘 및 수식을 검증하였다.

2.연구 방법

평행사변형 타입의 메커니즘은 6절 링크 기구 장치를 활용하여 다음과 같이 나타낼 수 있다.

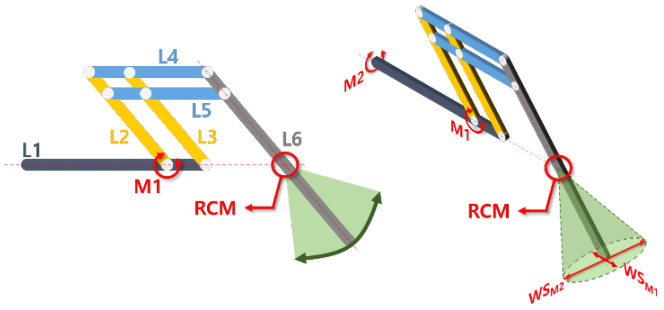


그림 2. 6절 링크 기구 장치를 활용한 RCM 메커니즘

L1은 고정 링크, L2는 동력 즉, 모터1(M1)과 연결된 입력 링크, L3, L4, L5는 출력 링크에 동력을 전달하는 커플러 링크, L6은 움직임을 출력하는 출력 링크이다.

Grashof's Law에 의하여 L2와 L3의 길이가 같으므로 L4와 L5의 움직임이 L1과 수평을 유지하는 움직임만을 출력하도록 제한되며, L4와 L5 또한 같은 길이를 가지므로 L6의 움직임은 L2, L3와 수평을 유지하는 움직임을 출력한다[3]. 즉, 입력 링크인 L2의 움직임에 의한 출력 링크인 L6은 움직임은 L2와 동일한 각도로 움직이는 것으로 파악할 수 있다. L2와 M1이 연결된 부분은 고정 링크인 L1과 연결되어 링크 기구가 동작하여도 해당 부분이 움직이지 않기에, 출력 링크 즉, L6에서의 RCM은 L1의 연장선과 L6의 교점임을 확인 가능하다. 또한, 고정 링크인 L1의 Roll 축에 모터2(M2)를 추가하여 3차원 RCM 메커니즘 설계가 가능하다.

수술 환경에서의 실제 환자에 직접적으로 적용되는 작업 반경으로 활용되는 부분은 L6의 RCM 이하의 부분이므로 해당 부분의 작업 반경에 대한 고찰이 필요하다. M1 및 M2 각각의 구동에 의한 작업 반경의 수식은 아래와 같다.

$$WS_{M1}=2(l_6-l_2)\sin\left(\frac{\theta_{M1}}{2}\right) \quad (1)$$

$$WS_{M2}=2(l_6-l_2)\sin\left(\frac{\theta_{M2}}{2}\right) \quad (2)$$

위의 수식에 따르면 해당 메커니즘의 작업 반경은 입력 링크(L2)와 출력 링크(L6)의 길이, 각 모터의 출력 각도 값에 영향을 받으므로, 수술 로봇 시스템 개발을 위한 메커니즘 설계 시에 적용하고자 하는 작업 및 수술 환경에 따라서 링크의 길이와 모터의 성능에 따른 출력 각도 값에 대한 고려가 우선 시 되어야 한다. 이에, Autodesk Inventor 프로그램을 활용한 시뮬레이션을 통해 메커니즘의 RCM 기반의 움직임 출력 여부와 위의 수식에 대한 검증을 진행하였다.

설계한 RCM 메커니즘과 각 링크의 길이는 아래와 같으며, M1과 M2에 각각 다양한 출력 각도 값을 가했을 때, 수식을 통한 작업 반경 값과 시뮬레이션 결과 값을 비교하여 수식에 대한 검증을 진행하였다.

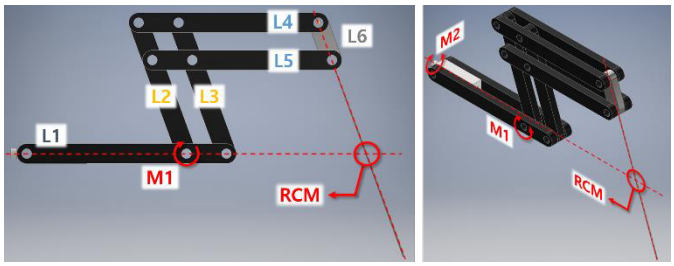


그림 3. 설계한 RCM 메커니즘

표 1. RCM 메커니즘 설계 시 설정된 각 링크의 길이

링크 종류	링크 길이
L1	100mm
L2, L3	70mm
L4, L5	90mm
L6	125mm

3. 연구 결과

M1과 M2에 100°의 모터 출력 값을 가하여 시뮬레이션을 진행한 결과는 각각 아래의 그림과 같다. M1, M2 구동에 의하여 L6 말단은 한 점을 중심으로 호를 그리는 움직임을 출력하는 것을 확인할 수 있으므로, 이 메커니즘은 해당 점이 RCM인 메커니즘임을 알 수 있다.

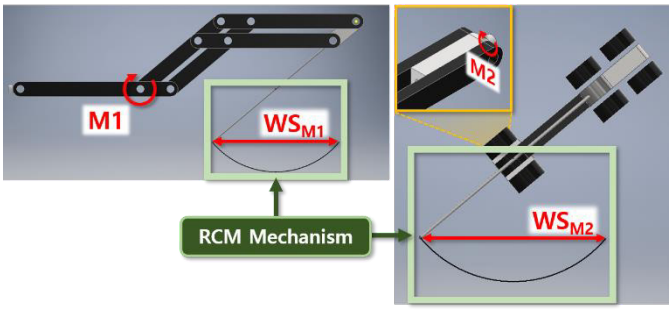


그림 4. 설계 메커니즘의 RCM 출력

또한, M1, M2의 각각 다양한 모터 출력 각도 값에 의한 작업 반경 값 도출 및 비교 실험에 대하여 제시한 수식에 의한 값과 시뮬레이션을 통해 획득한 값에 대한 비교 결과는 아래와 같다.

표 2. 수식 및 시뮬레이션 작업 반경 비교 실험 결과

θ[°]	WS$_{M1}$ [mm]		WS$_{M2}$ [mm]	
	수식	시뮬레이션	수식	시뮬레이션
30°	28.47	28.47	28.47	28.48
60°	55.00	55.00	55.00	55.00
90°	77.78	77.78	77.78	77.78
120°	95.26	95.27	95.26	95.26

WS$_{M1}$와 WS$_{M2}$간 비교 시 각도 값이 같을 경우 작업 반경은 같은 값을 가지는 것을 알 수 있으며, 수식을 기반으로 계산한 값과 시뮬레이션을 통해 획득한 값에 차이가 존재하지 않으므로 수식이 검증됨을 확인할 수 있다.

4. 연구 고찰

향후 수술 로봇은 안구, 뇌 수술 등 복강경 이외의 수술에 활용될 가능성이 높으며 적용하고자 하는 수술 부위에 따라 작업 반경이 상이할 것이다. 이에, 해당 메커니즘을 활용한 수술 로봇 개발 시 수술 부위 및 목적에 맞는 적절한 작업 반경을 설정한 후 제안한 수식을 기반으로 링크의 길이와 모터 출력 각도 값을 예상함으로써 효율적인 개발이 가능할 것으로 판단된다.

5. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기 의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 1711138228, RS-2020-KD000123)

6. 참고 문헌

[1] Kim, Young Gyun, et al. "A Study on the VR Goggle-based Vision System for Robotic Surgery." International Journal of Control, Automation and Systems 20.9 (2022): 2959-2971.

[2] Kuo, Chin-Hsing, Jian S. Dai, and Prokar Dasgupta. "Kinematic design considerations for minimally invasive surgical robots: an overview." The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery 8.2 (2012): 127-145.

[3] Chang, Wen-Tung, Chen-Chou Lin, and Long-Iong Wu. "A note on Grashof's theorem." Journal of Marine Science and Technology 13.4 (2005): 239-248.

P-080

다빈치 수술 로봇의 숙련도에 따른 작업 성능 비교

김영균[1], 이종현[1], 심재우[1], 이원석[2], 조민우[3], 김성완[3,4,5]*

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[1], 서울대학교 의과대학 의학과[2], 서울대학교병원 융합의학과[3],

서울대학교 의과대학 의공학교실[4], 서울대학교 바이오공학연구소[5]

A Comparative Research on Task Performance according to Familiarity with the da Vinci Surgical System

Young Gyun Kim[1], Jong Hyeon Lee[1], Jae Woo Shim[1], Wounsuk Rhee[2], Minwoo Cho[3], and Sungwan Kim[3,4,5]*

[1]Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Korea

[2]Seoul National University College of Medicine, Korea

[3]Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea

[4]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Korea

[5]Institute of Bio Engineering, Seoul National University, Korea

*sungwan@snu.ac.kr

Abstract

The robot-assisted surgery (RAS) utilizing the da Vinci surgical system (dVSS) was widely performed in the diverse field of laparoscopic surgery. The familiarity with the dVSS is commonly judged by Fundamentals of Laparoscopic Surgery, which guides to implementation of the peg transfer task. In peg board, multiple hard material pegs induce breakage of the instruments due to the collision circumstance, especially in the case of the novices. The other widely performed task is to use the sea spike pod (SSP) which is composed of ductile rubber spikes and rings, therefore, it can be utilized by diverse participants even with different experiences of the dVSS, protecting against damage to the instruments. In the present study, we investigated the tendency to conduct the task using the SSP, which can contribute to being referred for the following research.

1. 연구 배경

외과적 수술 분야에서 최소 침습 수술은 기존의 개복 수술에 비해 상처 부위 축소, 출혈량 감소, 빠른 회복 기간 등이 이점이 있어, 전 세계적으로 널리 시행되고 있는 수술법이다[1]. 절개 영역이 축소되면서 협소한 복강 내에서 수술을 진행해야 하는 제약 사항이 있지만, 이에 대한 개선에 크게 기여한 수술법이 수술 로봇을 활용한 로봇 보조 수술법이다[2]. 다양한 수술 로봇 모델 중, 다빈치 수술 로봇 시스템은 전 세계적으로 가장 널리 활용되고 있는 수술 로봇으로, 수술 부위에 대한 3차원 영상 제공, 손 떨림 보정 기능, 수술 도구의 높은 자유도 등 다양한 인체공학적 이점으로 선도적인 위상을 가지고 있다[3].

다빈치 수술 로봇은 크게 3가지의 시스템으로 구성되어 있으며, 각 구성 요소는 Surgeon Console, Patient Cart, Vision Cart이다[4]. Surgeon Console에는, 환자의 복강 내부를 확인할 수 있는 비전(Vision) 시스템인 Stereo Viewer와, 수술도구 및 내시경 카메라의 위치를 조작할 수 있는 2개의 Master Tool Manipulator (MTM), 전기 소작과 같은 다양한 추가 기능을 수행할 수 있는 Foot Pedal Tray로 구성되어 있다. Patient Cart에는 다양한 유형의 수술 도구를 장착할 수 있는 로봇팔인 Patient Side Manipulator (PSM) 3개와, 내시경 카메라를 장착할 수 있는 로봇팔인 Endoscopic Camera Manipulator (ECM) 1개로 구성되어 있다. 따라서, 집도의가 Surgeon Console에 있는 Stereo Viewer를 통해 환자의 수술 부위를 실시간으로 확인하면서 MTM을 조작하면, MTM과 소프트웨어적으로 연동되어 있는 PSM 및 ECM이 실시간 원격으로 제어되는 시스템이다.

다빈치 수술 로봇에 대한 숙련도는 통상적으로 복강경 수술 교본인 Fundamentals of Laparoscopic Surgery에서 제시하는 Peg Transfer Task (PTT) 수행 방법을 준용한다[5]. PTT는 수술 로봇을 활용하여 경성 재질의 막대기(Peg)에 꽂혀 있는 삼각 기둥을 옮기는 작업이다. 수술 로봇에 장착되는 집게 형태의 수술 도구는 내구도가 약하기 때문에, 숙련되지 않은 일반인이 PTT를 수행할 경우, 수술 도구와 고정된 막대기 간의 충돌 상황으로 인해 수술 도구가 파손될 가능성이 있다. 특히, 실험 환경에서는 초기형 모델의 다빈치 수술 로봇을 사용하기 때문에, 해당 모델과 호환되는 수술 도구가 한정적이므로 수술 도구의 파손 시 연구 진행에 지대한 영향을 미칠 수 있다.

그러나, Sea Spike Pod (SSP)를 이용한 작업의 경우, 고무 재질의 고리를 옮기는 작업이므로 수술 로봇에 대한 상이한 숙련도를 가진 다양한 평가자들에게 대응할 수 있다는 이점이 있다. 다빈치 수술 로봇에 대한 사용자의 숙련도를 고려한 대부분의 연구 결과는 PTT에 국한되어 있기에, 본 연구에서는 다빈치 수술 로봇에 대한 다양한 숙련도를 가지고 있는 다수의 평가자들을 모집하여 SSP 모형을 활용한 작업을 수행하였으며, 숙련도에 따른 작업 성능 경향을 확인함으로써 추후 SSP 모형을 활용하여 사용자 평가 프로토콜을 계획할 후속 연구에 기여하고자 한다.

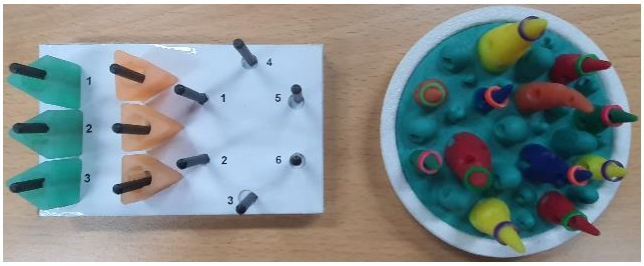


그림 1. (좌) Peg Board, (우) Sea Spike Pod (SSP)

2. 연구 방법

본 연구에서는, Intuitive Surgical, Inc. 사로부터 기증받은 연구용 수술 로봇인 da Vinci Research Kit (dVRK)를 활용하였다. 이는, 다빈치 수술 로봇의 초기형 버전의 모델이며, Surgeon Console에는 Stereo Viewer 및 2개의 MTM, Patient Cart에는 2개의 PSM으로 구성되어 있다. dVRK의 구성 요소로 ECM은 포함되어 있지 않기에, 선행 연구에서 제작한 Fulcrum Point 동작을 구현할 수 있는 4 자유도의 Endoscopic Control System (ECS)를 내시경 카메라로 활용하였다. 또한, ECS에 평행한 배열로 장착된 양안의 카메라로부터 받아들이는 영상을 Stereo Calibration 및 Rectification 과정을 통해, dVRK 사용자가 Stereo Viewer를 통해 현재 수행 중인 작업을 3차원 실시간 영상으로 확인할 수 있도록 설계하였다.

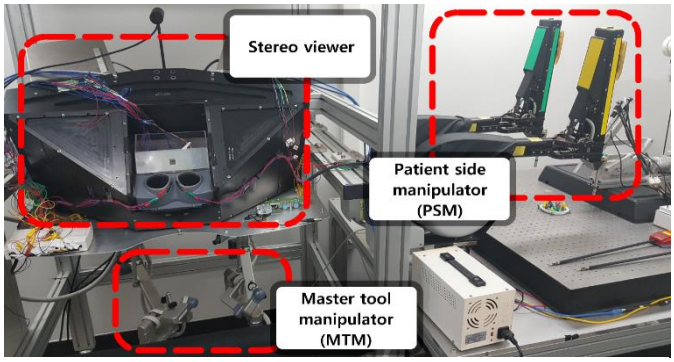


그림 2. da Vinci Research Kit

서울대학교병원 IRB (No: H-2107-167-1236) 승인 하에, 본 연구에 모집된 평가자는 총 47명으로, 직급별 평가자 세부 구성은 임상교수 3명, 전임의 7명, 전공의 11명, 일반인 26명이다. 모든 평가자들은 SSP 모형을 이용한 고무 재질의 고리를 특정 위치의 Spike로 총 11회 옮기는 작업을 수행하였다. 11개의 고리를 옮기는 순서는 평가자가 임의로 진행하면 되며, 1개의 고리를 옮기는데 소요되는 시간을 측정하였다. 특정 고리를 성공적으로 옮기지 못하는 경우는 소요 시간 계산에 산입하지 않았다. 모든 평가자에 대한 작업 수행 종료 후, 각 직급별로 1개의 고리를 옮기는데 소요되는 시간에 대한 평균 및 표준편차를 도출하여, 해당 결과를 비교하였다.

3. 연구 결과

작업 수행의 결과로서, 1개의 고리를 옮기는데 소요되는 시간을 직급별로 구분하여 나타낸 그래프는 아래와 같다.

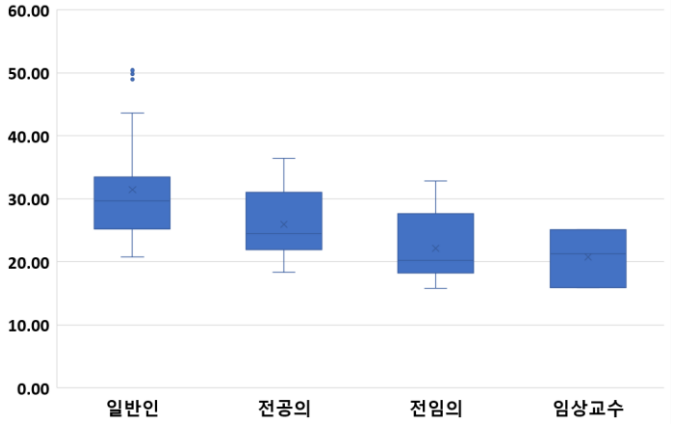


그림 3. 직급별 작업 수행 분포

그림 3.은 직급별 작업 수행 분포를 나타내며, 일반인은 평균 31.48초 (표준편차 : 11.23초), 전공의는 평균 26.00초 (표준편차 : 8.23초), 전임의는 평균 22.15초 (표준편차 : 7.29초), 임상교수는 평균 20.77초 (표준편차 : 6.13초)의 분포를 보였다. 즉, 다빈치 수술 로봇에 대한 숙련도가 높을수록 작업을 신속하게 수행하는 유의미한 경향을 확인할 수 있었다. 또한, 일반인의 경우 다빈치 수술 로봇에 대한 조작 경험이 전무했기에, 일부 인원에 대하여 이상치가 기록되는 경향이 있었다.

전 세계적으로 사용 중인 다빈치 수술 로봇의 수가 의료인력보다 현저히 적은 점을 고려했을 때, 직급별로 다수의 인원을 모집하여 도출한 본 연구 결과가 시사하는 바는 의미가 있다. 또한, SSP 모형을 활용한 사용자 평가는 PTT처럼 정석적인 프로토콜이 정립되지 않았기 때문에, 평가의 목적에 따라 변형될 수 있는 소지가 크다. 그러나, 본 연구에서 제시하는 프로토콜은 고리 모형을 Spike 간에 옮기는 최소 단위의 작업이기에, SSP 모형 활용 시 사용자 평가 프로토콜이 다양하게 변형되더라도, 본 연구 결과에서 확인할 수 있는 직급별 작업 수행 경향은 후속 연구에서도 유의미하게 참고될 수 있는 결과이다. 따라서, 다빈치 수술 로봇에 대한 숙련도에 따른 작업 성능의 지표로써 SSP 모형을 활용한 후속 연구에 기여할 수 있다는 점에서, 본 연구의 의의가 있다.

4. Acknowledgements

da Vinci Research Kit는 2014년에 Intuitive Surgical, Inc. (Sunnyvale, California, USA)로부터 기증받음. 본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기 의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임. (과제고유번호 : 1711138228, RS-2020-KD000123)

5. 참고 문헌

[1] Sihag, S., Kosinski, A. S., Gaissert, H. A., Wright, C. D., & Schipper, P. H. (2016). Minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer: a comparison of early surgical outcomes from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Annals of thoracic surgery*, *101*(4), 1281-1289.

[2] Zheng, L., Guo, S., & Zhang, L. (2019, August). Preliminarily design and evaluation of tremor reduction based on magnetorheological damper for catheter minimally invasive surgery. In *2019 IEEE International Conference on Mechatronics and Automation (ICMA)* (pp. 2229-2234). IEEE.

[3] Suda, K., Nakauchi, M., Inaba, K., Ishida, Y., & Uyama, I. (2016). Robotic surgery for upper gastrointestinal cancer: current status and future perspectives. *Digestive Endoscopy*, *28*(7), 701-713.

[4] Ginoya, T., Maddahi, Y., & Zareinia, K. (2021). A historical review of medical robotic platforms. *Journal of Robotics*, *2021*.

[5] Bric, J., Connolly, M., Kastenmeier, A., Goldblatt, M., & Gould, J. C. (2014). Proficiency training on a virtual reality robotic surgical skills curriculum. *Surgical endoscopy*, *28*(12), 3343-3348.

P-081

로봇 수술 시 환자 접촉 안전 확보를 위한 기구 설계 프로세스 제안

김연경[1], 원지영[2], 김성민[1], 임홍석[2*]

동국대학교 의생명공학과[1], 동국대학교 의료기기산업학과[2]

Proposal of device design process to secure patient contact safety during robotic surgery

Yeon Kyoung Kim[1], Ji Young Won[2], Sung Min Kim[1], Hong Seok Lim[2*]

Department of Medical Biotechnology, Dongguk University, Korea[1]

Department of Medical Device and Healthcare, Dongguk University, Korea[2]

*limit75@dongguk.edu

Abstract

In order to implement a solo surgery without a surgical assistant, a surgical assistant robot that can replace the role played by the surgical assistant in the existing robotic surgery is needed. In addition to this, an automatic surgical tool changer for automatically replacing various surgical tool such as suction, cutting, and forceps used in the surgical assistant robot should be additionally applied. However, it is necessary to check whether the safety of patient contact is ensured within the operating range of the surgical robot arm for devices additionally mounted on the surgical assistant robot arm. If the procedure to check whether such patient contact safety is secured is included in the device design and mechanism development stage, procedures such as verification and correction after device development can be omitted. Therefore, the proposed design process can contribute to the completeness of development results and reduction of development time in the overall mechanism development process.

1. 연구 배경

로봇 수술에서 수술 로봇 구동 시 안전 영역 확보는 환자의 충돌, 다른 수술 기구와의 간섭으로 인한 사고를 제거하기 위해 반드시 필요한 과정이다. 또한, 수술 보조자 없이 단독 수술을 구현하기 위해서는 기존 로봇 수술에서 수술 보조자가 담당했던 역할을 대체할 수 있는 수술 보조 로봇과 보조 로봇에 요구되는 흡입(suction), 절단(cutting), 집게(forcep) 등의 다양한 수술 기구를 자동으로 교체해주는 수술 기구 자동 교체 기기의 적용이 필요하다.

수술 로봇 및 로봇암, 로봇 수술 기구 등에 대한 개발은 이미 많은 결과와 연구가 제시되고 있으며[1,2] 산업용 로봇에 적용되는 작업 공구 자동 교체장치는 현장에 활용되고 있으나[3,4] 산업용 공구와는 다른 구조를 가지는 수술 기구에 대한 기구 교체장치에 대한 연구나 개발은 거의 이루어지지 않은 상황으로 수술 기구 자동 교체 기기의 기본 메커니즘 및 초기 버전의 기기 제작이 이루어졌다[5].

수술 기구 자동 교체 기기는 수술 로봇 및 보조 로봇암과의 기구적인 간섭이나 환자의 접촉을 피하기 위해 교체 기기의 부피는 최소화 되어야 하며 보조 로봇암 끝단에 장착되어 구동하게 되므로 보조 로봇암에 가해지는 부하를 최소화하기 위해 기기 질량이 최소화 되어야 한다는 요구 조건을 만족해야 하며 특히, 수술 로봇 암의 제어가 인체 삽입 지점인 RCM 지점에 고정되어 회전이 발생하는 방식이므로 수술 기구 자동 교체 기기와 같은 부가적인 장치의 추가는 로봇 수술 중 로봇 암의 회전 구동에 따른 환자 접촉에 대한 안전성을 반드시 확보하여야 한다.

따라서, 수술 기구 교체 메커니즘을 개발하면서 환자 접촉 안전성을 고려할 수 있는 기구 설계 방법이 필요하며 로봇 암의 구동 범위를 반영한 수술 기구 자동 교체 기기의 형상 설계 프로세스를 제안해 보고자 한다. 제안한 프로세스가 교체 메커니즘 개발에 적용되면 기존 교체 메커니즘 개발 단계에서 환자 접촉 안전성 확보를 검토할 수 있어 전체 기구 개발 프로세스에서 개발 결과의 완성도와 개발 후 수정 검토 과정을 줄일 수 있어 개발 시간 단축에도 기여할 수 있을 것으로 예상된다.

2.연구 방법

환자 접촉 안전을 확보할 수 있는 기구물 개발을 위해서는 먼저 장착될 로봇암의 구동 범위를 확인하여야 하므로 기존 수술 로봇 암의 구동 범위를 그림1에서 보여주는 것과 같이 확인하였다. 수술 기구 장착 링크의 회전축과 각 회전축의 구동 범위는 링크부의 전후 방향 회전을 Pitching 회전으로 정의하였고 구동 범위는 ±60도 이다. 또한, 수술 기구 장착 링크의 좌우 방향 회전은 Yawing 회전으로 정의하였고 구동 범위는 ±170도이다. 그러나 Yawing 회전에서 80도 이상의 회전 자세는 누워있는 환자의 옆 방향인 옆구리에서 진입하는 상황으로 환자의 앞 방향인 배에서 진입하는 상황과는 다르다. 따라서 그림 1에서 붉은 원으로 표기한 수술 기구부가 인체 삽입 후 회전 동작에 의해 환자에 접촉되는 경우는 배에서 진입하는 경우이므로 본 연구에서는 Yawing 회전의 범위를 ±80도로 정의한다.

	Limit_min (degree)	Limit_max (degree)
Yaw	-170±10	170±10
Pitch	-60±10	60±10

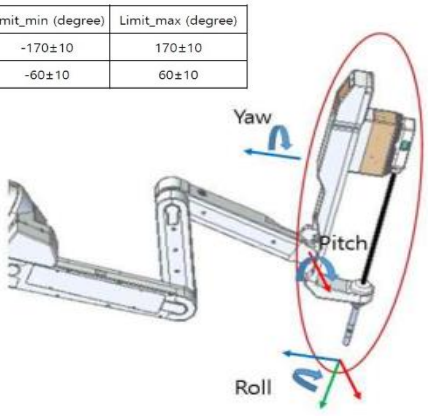


그림 1. 수술보조로봇 시스템의 기본 형태와 회전축, 구동 범위 정의

3. 연구 결과

로봇 암 구동 시에 환자와의 접촉으로부터 안전한지 확인하기 위해서는 수술 기구부가 인체 삽입 지점인 RCM(Remote center of motion) 지점을 고정점으로 하여 회전이 이루어지므로 각 회전 방향에 대해 RCM 지점을 한 점으로 하고 구동 범위 각도를 이루는 두 직선을 그어 접촉 안전 영역을 구성하고 설계한 기구물이 안전 영역 내로 들어오면 로봇 암의 구동 범위 내에서 환자 접촉으로부터 안전하다고 판단하였다. 그림 2는 pitching 회전 구동에 대해 안전 영역을 구성하고 수술 기구부가 안전 영역을 벗어나는지 확인한 그림이다. 붉은 점선은 환자 접촉 경계선이고 회전 중심이 되는 RCM 지점을 표기하였다. 파란 색으로 표기한 영역이 접촉 안전 영역이나 초기 설계한 기구 자동 교체 장치는 접촉 안전 영역을 벗어나는 부분이 존재하게 되고 이 기구물은 pitching 회전 구동에서 환자와 접촉 위험이 존재한다고 판단할 수 있다. 여기에서는 수술 기구가 슬라이딩하여 전후로 이동하는 슬라이더 기구부의 형상을 변경하여야 하며 교체용 수술 기구가 현재 사용 수술 기구 위 쪽에 존재하면 안된다는 결과를 보여주고 있다.

그림 3은 yawing 회전 구동에 대해 안전 영역을 구성하고 수술 기구부가 안전 영역을 벗어나는지 확인한 그림이다. yawing 회전 구동 범위는 ±80도로 정의하였으므로 접촉 안전 영역은 매우 좁은 삼각형 형태를 나타내고 있으며 슬라이더 기구부의 앞 쪽이 좁게 설계되어야 한다는 결과를 보여주고 있다.

최종적으로 수술 기구부 형상과 접촉 안전 영역 비교를 통해 도출된 결과를 반영하여 환자 접촉 안전성을 확보할 수 있는 수술 기구 자동 교체 장치를 설계하였고 최종 설계안은 그림 4에서 보여주는 것과 같다. 슬라이더 기구부 앞 부분에 구배를 주어 최대한 좁은 입구를 가지도록 하였다. 교체 수술 기구도 사용 기구 위쪽이 아닌 뒤쪽으로 배치하여 접촉 안전 영역 내에 존재하도록 하였다. 그림 5는 수정된 수술 기구 자동 교체 장치의 pitching 방향 환자 접촉 안전 구동 범위를 나타내고 있다. 수술 보조 로봇암의 pitching 방향 구동 범위를 충분히 만족하고 있음을 확인할 수 있다.

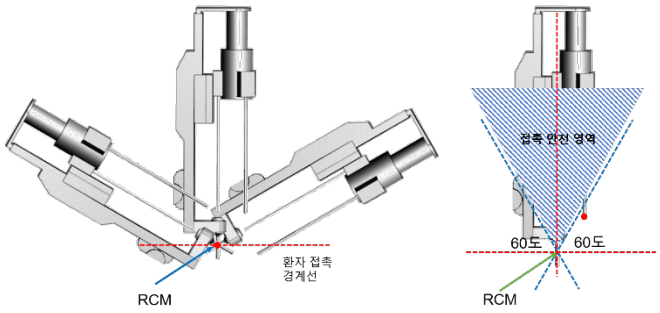


그림 1. 수술 로봇암 pitching 방향 회전 구동에 대한 수술 기구 자동 교체 기기의 접촉 안전 영역 침범 상황 판단

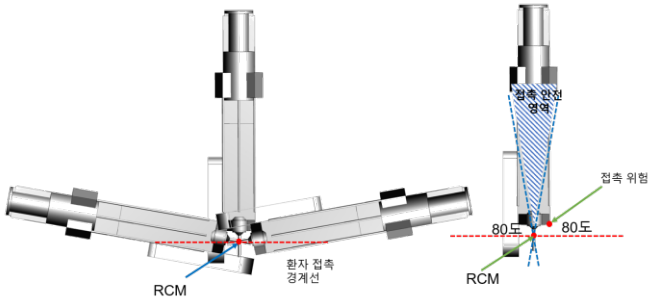


그림 3. 수술 로봇암 yawing 방향 회전 구동에 대한 수술 기구 자동 교체 기기의 접촉 안전 영역 침범 상황 판단

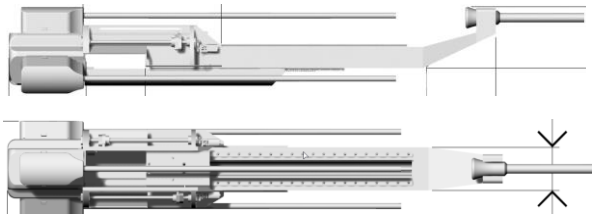


그림 4. 수술 기구 자동 교체 기기의 최종 설계안

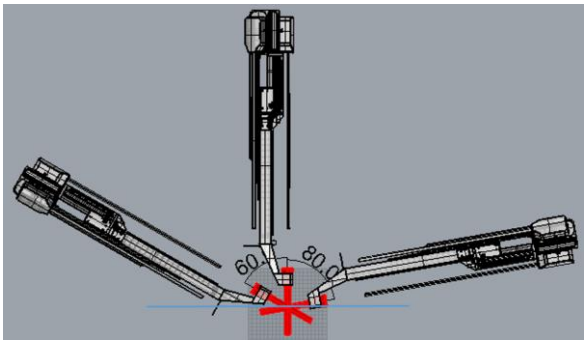


그림 5. 수술 기구 자동 교체 기기의 접촉 안전성 판단

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처 전주기 의료기기 연구개발 사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호 : KMDF-PR-20200901_0090)

5.참고 문헌

[1] Roderick C. O. Locke and Rajni V. Patel, "Optimal Remote Center-of-Motion Location for Robotics-Assisted Minimally-Invasive Surgery." *IEEE International Conference on Robotics and Automation*, pp. 1900-1905, 2007

[2] Nastaran Aghakhani, Milad Geravand, Navid Shahriari, Marilena Vendittelli and Giuseppe Oriolo, "Task Control with Remote Center of Motion Constraint for Minimally Invasive Robotic Surgery." *IEEE International Conference on Robotics and Automation*, pp. 5807-5812, 2013

[3] D. H. Shin, G. S. Lee, C. P. Jung, D. H. Geum, J. W. Ahn and S. H. Lee, "Consideration of Auto-Tool Changer for Robot Arm," *Proceeding of 2016 The 31th ICROS Annual Conference*, pp. 98-99, 2016

[4] H. J. Kim, I. H. Lee, I, T. Lee and J. W. Ahn, "Design of Auto Tool Changer for Exchange of End of Arm Tools of Rescue Robot," *Proceeding of 2018 The 33th ICROS Annual Conference*, pp. 147-148, 2018

[5] J. Y. Won, Y. J. Lee, S. M. Kim, H. S. Lim, “Design of Automatic Tool Changer Applied to Surgical Assistant Robot,” *Proceeding of KSPE 2022 Spring Conference*, 22SPP05-026, 2022

P-082

유한요소해석을 이용한 견봉쇄골 부위 골절에서의 훅 플레이트 최적의 수술 위치 기법 연구

박정아[1*], 지영수[1], 이진웅[2], 이현주[3], 태기식[1]

[1]건양대학교 의공학부, [1]건양대학교병원 정형외과, [3]건양대학교 물리치료학과

Study on Optimal Surgical Positioning of Hook Plate in Acromioclavicular Fractures Using Finite Element Analysis

Jeongah Park[1*], Youngsu Ji[1], Jinwoong Yi[2], Hyunju Lee[3], Kisik Tae[1]

[1]Department of Biomedical Engineering, Konyang University, [2]Department of Orthopedic Surgery, Konyang University Hospital, [3]Department of Physical Therapy, Konyang University, South Korea

[*]pja990323@naver.com

Abstract

The acromioclavicular (AC) joint is one of the joints with a high rate of dislocation and fracture among shoulder diseases, and immobilization treatment with hook plates is generally performed. The plate is secured to the clavicle and screws are inserted after an incision is made for treatment. At this time, since the position or angle of the plate was not objective with the standard, problems such as pain due to medial sternum fracture of the clavicle in the operated patient and the need for reoperation have been continuously raised. Therefore, in this study, the optimized position of the scapula fixation was analyzed by finite element analysis. The change in fixing force and stress according to the change in the angular value of the plate insertion position for the acromion was confirmed. In case, the horizontal axis of the clavicle and the hook plate of the scapula were in direct contact with the reference point, the maximum stress was lowest in the plate parallel to the acromion, and the stress concentration was highest in the medial side.

1. 연구 배경

견봉쇄골 관절(Acromioclavicular Joint; AC)은 팔을 축 골격에 연결하고 상체의 움직임을 조절하기 위해 협력하는 구조의 복합적인 매개체로 쇄골 바깥쪽과 어깨뼈의 봉우리 사이의 편평한 관절이다. 이 관절에서는 미세한 움직임이 나타나며, 이는 운동학적으로 중요하고 견갑골과 가슴사이의 가동성과 적합성을 최적화를 시켜주는 역할이다.

견봉쇄골을 안정화를 시켜주는 인대들은 위관절주머니인대, 아래관절주머니인대, 부리빗장인대 등이 있다. 이 관절은 어깨 관절 질환 중에서도 탈구 및 골절 발병률이 높은 관절 중 하나이며, 대부분의 내상은 내전된 어깨 견봉에 직접적인 힘이 가해지는 접촉 스포츠 중에 발생한다. 또는 뻗은 팔에 대한 낙상으로 인한 충격으로 야기한다. 탈구로 인하여 손상이 되는 인대에는 봉우리빗장인대뿐만 아니라 이 인대를 지지해주는 삼각근과 승모근까지 부상 정도에 따라 조합되어 발생할 수 있다.

빗장뼈(Clavicle)는 견봉쇄골 관절을 통해 축 골격과 견갑골과 쇄골로 구성되는 견갑대를 연결하는 유일한 뼈 구조 역할을 한다. 이는 견갑대의 안전성과 운동성의 관점에서 중요한 역할이자 복잡한 구조이다. 빗장뼈는 해부학적 구조에서 수평축으로 구성되어 있는 신체의 유일한 긴 뼈이다. 뼈에서 중요한 역할을 하는 골수강이 없는 대신, 최소한의 붉은 골수만을 포함한다. 그렇기에, 혈관 공급이 좋지 않다. 결과적으로 쇄골 주변의 통증 및 부종과 같은 임상 증상은 일반적으로 이러한 특정 병변의 진단을 더 어렵게 만드는 뼈 종양보다는 골절, 골수염, 골관절염과 같은 원인에 의해 유발된다.

빗장뼈에 흔히 발생되는 골절 종류 중 빗장뼈 외측 끝의 골절은 전체 쇄골 골절의 15%를 차지한다. 가장 일반적으로는 Neer type IIa형과 Neer type IIb형 케이스로 나뉘어지며, Neer type IIa형에서 골절은 오구쇄골 복합체의 중앙에 위치한다. IIb형 골절에서는 원추인대가 파열되지만 사다리꼴 인대는 외측 빗장뼈 단편에 부착된 상태로 남아있다.

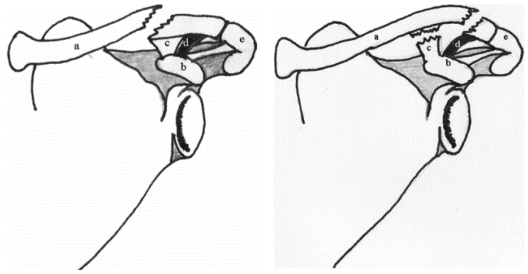


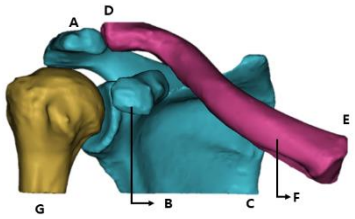
그림 1. (좌) Neer type IIa lateral clavicle fracture (a=clavicular, b=coracoid process, c=conoid ligament, d=trapezoid ligament, and e=acromion), (우) Neer type IIb lateral clavicle fracture (a=clavicle, b=coracoid process, e=acromion) [1]

대부분의 견봉쇄골 관절 탈구는 어깨에 대한 직접적인 고에너지의 충격이 가해진 결과이며, 교통 사고 뿐만 아니라 다양한 스포츠에서 자주 발생한다. 특히, 축구, 럭비, 농구는 시합 도중 태클이나 점프로 인한 잘못된 착지로 인해 견봉쇄골의 부상의 위험이 더 높다. 골절이나 탈구가 된 견봉쇄골을 치료하기 위해서는 임상적으로 훅 플레이트(Hook plate)를 삽입하여 고정력을 향상시켰다[2]. 하지만 임상적으로 골절에 따른 플레이트 종류나 재질에 대해서만 진행되었고, 각도에 의한 플레이트 삽입 위치에 관해서는 객관적으로 증명한 바는 없다. 따라서 의사가 임상에 대한

객관적 사실없이 수술을 진행하기에 훅 플레이트가 수술 이후 내측과 가까운 빗장뼈에 재골절이 발생되는 부작용이 야기되었다.

2. 연구 방법

견봉쇄골과 해부학적으로 구성된 위팔뼈와 어깨뼈를 3차원 MIMICS(Materialise Interactive Medical Image Control System 21.0)소프트웨어를 이용하여 유한요소 모델을 구현하였다. 추출된 해부학적 3차원 모델은 건양대학교 정형외과로부터 CT(Computed Tomography) 이미지를 제공받아 제작되었다.



A	어깨뼈봉우리(견봉) / Acromion
B	오구돌기 / Coracoid Process
C	어깨뼈(견갑골) / Scapula
D	봉우리빗장관절 / Acromioclavicular Joint
E	복장빗장관절 / Sternoclavicular Joint
F	빗장뼈(쇄골) / Clavicle
G	위팔뼈(상완골) / Humerus

그림 2. Mimics로 구현한 해부학적 형상

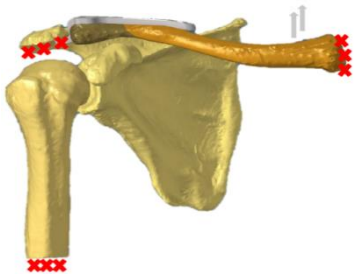
유한요소해석 시 사용한 훅 플레이트(Hook Plate)는 DePuy Synthes사의 3.5mm LCP Clavicle Hook Plate를 기준으로 Solidworks 2019(Dassault Systems, France)을 활용하였다. 최대응력과 응력분포를 분석하기 위해 ABAQUS/CAE 2019 (Dassault Systems, France)를 사용하였다.

견봉쇄골에서 흔히 발생하는 골절의 유형인 Neer type IIa형과 IIb형을 치료하기 위해서 임상에서는 흔히 훅 플레이트를 사용하고 있다. 그러나 잠재적으로 플레이트를 삽입 시 수평축에 대한 각도와 상관없이 추가적인 힘을 가해 플레이트에 직접 변형을 주어 삽입하게 된다. 그 결과, 내측과 가까운 빗장뼈에 재골절과 부작용이 발생하게 된다.

골절 유형은 Neer Type IIa형을 기준으로 수술 시 적용되는 각도를 선별하여 이에 따라 가해지는 Von Mises 응력과 훅 플레이트에 가해지는 반력을 관찰 지표로 사용하여 최적의 수술 위치 각도를 확인하고자 하였다.

본 연구에서 표와 같이 재료 물성이 이전 연구[3] 와 동일하게 설정하였다. 모든 재료는 균질하고 등방성이며 선형 탄성을 갖는 것으로 가정했다. 따라서 두 개의 독립적인 매개변수 (탄성률 및 포아송비)를 사용하여 재료 특성을 반영했다. 훅 플레이트의 주요 시뮬레이션 재료 특성은 스테인리스강을 사용하였다. 뼈는 해면골과 치밀골로 나뉘었다. 따라서 다양한 삽입 각도 위치의 영향을 확인하기 위해 유한 요소 메쉬 모델이 사용되었다[3].

해면골	Young's Modulus	1,000MPa
	Poisson's Ratio	0.3
치밀골	Young's Modulus	17,000MPa
	Poisson's Ratio	0.3
Ti-6Al-4V	Young's Modulus	120GPa
	Poisson's Ratio	0.31
스테인리스강	Young's Modulus	190GPa
	Poisson's Ratio	0.3



X axis	-1.5N
Y axis	14.2N
Z axis	-4.2N

그림 3. 하중조건 및 경계조건

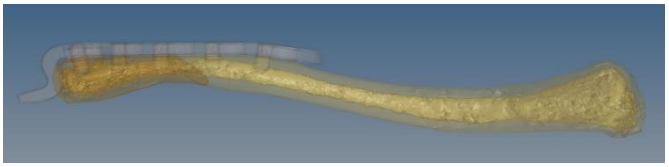


그림 4. 골절된 빗장뼈에 플레이트 삽입

3. 연구 결과



Angle	Von-Mises stress (MPa)
Standard (0°)	9.31
-5°	12.57
-10°	11.02
-15°	13.58
-20°	11.68

4. Acknowledgements

본 과제는 교육부와 한국연구재단의 재원으로 지원을 받아 수행된 3단계 산학연협력 선도대학 육성사업(LINC 3.0)의 연구결과입니다.

5. 참고 문헌

[1] R.J. Renger, G.R.Roukema, J.C.Reurings, P.M.Raams, J.Font, E.J.M.M. Verleisdonk. "The Clavicle Hook Plate for Neer Type II Lateral Clavicle Fractures" *J Orthop Trauma*, 2009

[2] Chillemi C, Franceschini V, Dei Giudici L, Alibardi A, Salate Santone F, Ramos Alday LJ, Osimani M. "Epidemiology of isolated acromioclavicular joint dislocation" Emerg Med Int, 2013

[3] L.K. Hung, K.C. Su, W.H.Lu, C.H.Lee. "Biomechanical analysis of clavicle hook plate implantation with different hook angles in the acromioclavicular joint" *Inernational Orthopaedics*, 2017

P-083

체질량지수에 따른 전기자극이 하지근육에 미치는 영향

백형호[1], 한재웅[2], 정보원[1], 배태수[2]*

중원대학교 의료공학과[1]

중원대학교 AI의료공학과[2]

Effect of electrical stimulation according to Body Mass Index on lower extremity muscles

Hyeong Ho Baek[1*], Jae Woong Han[2], Bo Won Jeong[1], Tae Soo Bae[2]

Dept. of Biomedical Engineering, Jungwon University, Korea[1]

Dept. of AI Biomedical Engineering, Jungwon University, Korea[2]

*bmebae@jwu.ac.kr

Abstract

Electrical muscle stimulation (EMS) is a therapy that induces muscle activation by applying electrical stimulation to the muscles. In previous studies, it has been reported that the penetration depth of EMS was increased as the frequency increases in the low-middle frequency. However, studies on the effect of EMS applied various frequencies on the BMI of subjects are insufficient. In this study, 3D models of lower extremity were reconstructed based on CT images for subjects with low weight, normal, and overweight BMI. Electrical conductivity and permittivity were applied to each tissue according to the frequency of electrical stimulation. Electrode models were located on skin surface of upper hip, under hip, anterior thigh, posterior thigh. Conditions for electrical stimulation was applied on skin surface. The distribution of current density in the lower extremity muscles was calculated using a computational analysis to predict the increase of muscle mass.

1. 연구 배경

근감소증은 노화, 장기간의 신체적 비활동이나, 각종 질환 등으로 인하여 근육량이 감소하는 질환으로, 환자의 골격근량을 BIA (Bioelectrical impedance analysis)나, DEXA (Dual energy X-ray absortiometry)를 이용하여 측정하거나, 악력 및 보행속도와 같은 환자의 운동수행능력을 평가하여 진단이 이루어지며, 환자의 운동기능을 저하시켜 환자의 독립성의 소실을 야기하는 것은 물론, 낙상 등을 유발한다.

전기근육자극(Electrical muscle stimulation)은 근육에 전기자극을 인가해 근육의 활성화를 유도하는 요법으로 최근 근감소증을 완화시키기 위한 수단으로써 연구가 활발히 이루어지고 있다. M. Nishida et al.에 따르면, 20Hz 미만의 주파수로 전기자극을 근육에 인가한 결과 지근섬유(Slow twitch fiber)가 증가하는 경향을 보였으며, 50Hz 이상의 전기자극을 인가하였을 때, 속근섬유(Fast twitch fiber)가 증가하는 양상을 보였다고 보고하였다.[1]

1000Hz 이상의 주파수를 갖는 중주파 전기자극은 저주파 전기자극에 비하여 근육량의 증가에 효과적인 것으로 알려졌으나, 안전성에 대한 근거가 부족하여 개인용 전기자극 의료기기에서 사용되지 못하고 있다. 따라서 본 연구를 통해 저주파와 중주파 전기자극을 피험자의 BMI에 따라 근육에 미치는 영향에 어떠한 변화가 일어나는지 확인하고자 하였다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 체질량지수(Body Mass Index, BMI)에 따라 저체중, 보통, 과체중 집단에 속하는 20대 남성피험자에 대해 골반 상부에서 무릎관절의 하부까지 CT(Computed tomography)영상을 촬영하였다. 촬영된 CT영상을 토대로 Mimics (ver. 20.0, Materialise, Belgium) 프로그램을 이용하여 하지의 피부, 지방, 근육, 골조직의 3D 모델을 재구성하였다. 근육 모델의 경우 허벅지의 주요 운동에 관여하는 둔근(gluteal muscle), 대퇴사두근 (quadriceps femoris), 넓다리뒤근육(hamstring), 내전근 (adductors) 에 속하는 근육들을 분류하여 모델을 구성한 다음 3-Matic (ver. 14.0, Materialise, Belgium) 프로그램을 이용하여 3D 모델로 재구성된 하지 엉덩이의 상부 및 하부에 가로 120mm 세로 50mm 타원형 전극과, 허벅지의 전방 및 후방에 가로 80mm 세로 120mm 직사각형 전극을 피부 표면에 적용하였다. 전산해석은 COMSOL Multiphysics 5.6 (COMSOL, USA) 프로그램을 이용하여 진행하였다. 피부, 지방, 근육, 골조직에 인가되는 전기자극의 주파수를 고려하여 각 주파수에 따른 전기전도도와 유전율을 적용하였다.[2] 해석을 위해 3Hz, 100Hz, 1000Hz 주파수를 갖는 사각파형 70mA 전류를 각 전극이 적용된 피부의 표면에 인가한 뒤, 하지근육내부의 전류밀도의 분포를 계산하였다.

3. 연구 결과

3-1 하지 근육별 최대 전류밀도

전기 자극과 근육량증가에 관한 이전 연구의 결과에 빗대어 근육량의 증가를 야기할 것으로 예상되는 250uA/m^2

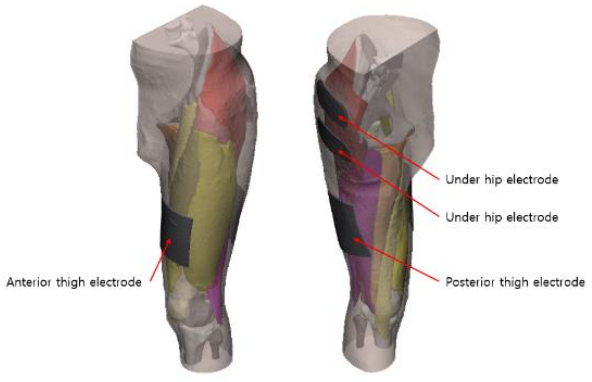


그림 1. 전극이 부착된 3D 하지 모델

의 전류밀도를 기준으로 하였을 때, [3] 하지의 각 근육에서 나타나는 전류밀도량을 비교한 결과, 모든 모델에서 공통적으로 엉덩이 부위에 위치한 대둔근(gluteal maximus)에서 250uA/m^2 이상의 전류밀도가 나타났다. 또한, 저체중을 제외한 정상, 과체중 모델에서 그림 2와 같이 최대 전류밀도가 나타남에 따라, 허벅지에 위치한 대퇴직근(rectus femoris), 넓다리뒤근육과 내전근에서 250uA/m^2이상의 전류밀도를 보여 근육량이 증가하는 경향을 보였다.

3-2 전기자극 주파수별 하지 근육 별 최대 전류밀도

주파수 3Hz, 100Hz, 1000Hz에 따라 각 근육에서 나타나는 최대 전류밀도를 비교한 결과, 주파수가 증가할수록 최대 전류밀도가 증가하는 경향을 보였다. 또한 주파수 1000Hz의 전기자극을 적용한 경우, 심부에 위치한 중둔근(Gluteal medius), 내측광근(Vastus medialis)과 외측광근(Vastus lateralis)에서 250uA/m^2이상의 전류밀도값이 나타났다. 또한 과체중 모델의 경우 전기자극의 주파수가 증가함에 따라 각 근육 별 최대 전류밀도가 평균 38.08%로 가장 큰 폭의 증가를 보였고, 정상 모델의 경우 평균 19.59%, 저체중 모델의 경우 평균 1.44%만큼 증가하여 피험자의 BMI에 따라 최대 전류밀도의 상승폭이 각각 다르게 나타나는 경향을 보였다.

3-2 근육조직내 전기자극의 침투깊이

근육량의 증가를 유도하는 전기자극이 영향을 끼치는 범위를 확인하기 위해 전기 자극이 침투하는 깊이를 비교한 결과, 과체중 모델의 경우 평균 11.48mm, 보통 모델의 경우 평균 9.91mm, 저체중 모델의 경우 평균 2.4mm로 나타났다. 전기자극으로 인해 기존 근육 대비 근육의 증가 비율을 예측하기 위해 근육의 두께 대비 전기자극의 침투깊이를 비율로 나타내었을 때, 보통 모델의 경우 25.62%, 과체중 모델의 경우 20.5%, 그리고 저체중 모델의 경우 4.17%로 보 모델에서 가장 높게 나타났다. (그림 2)

3-3 전기자극 주파수별 전기자극 침투깊이

BMI가 다른 모델들에 주파수가 다른 전기자극을 인가한 결과, 주파수가 증가할수록 전기자극의 침투깊이가 증가하는 경향을 보였다. 정상 모델의 경우 28.2%, 과체중 모델의 경우 8.83% 전기자극의 침투깊이가 증가하는 양상을 보였으나, 저체중인 경우엔 1%이내의 증가 폭을 보였다. (그림 2)

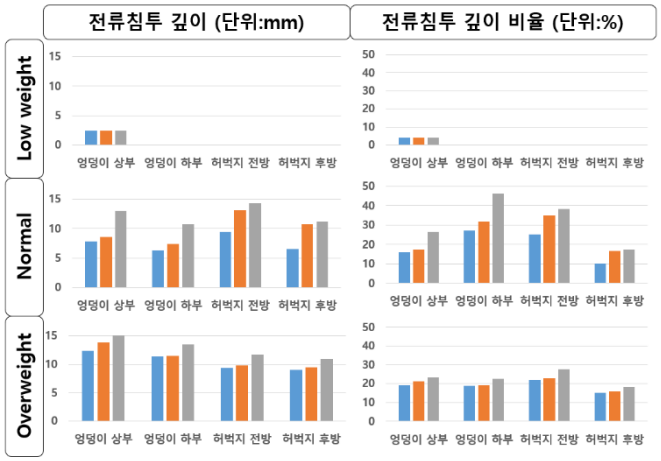


그림 2. 전극 부착위치별 전기자극 침투 깊이 (좌측) 및 근육 두께 대비 전기자극 침투 깊이 비 (우측)

4. 토의

전기자극의 주파수가 증가함에 따라 중둔근을 비롯한 일부 심부에 위치한 근육에서도 근육량이 증가할 것으로 예측되었다. BMI가 저체중 그룹인 경우에 비하여 BMI가 정상이거나 과체중 그룹에 속할 경우에 근육량의 증가가 더 깊은 영역에 걸쳐 발생할 것으로 나타났으며, BMI가 과체중 그룹인 경우에 비해 정상 그룹일 경우 기존 근육량 대비 증가한 근육량이 차지하는 비율이 높을 것으로 나타났다. 주파수가 다른 전기자극을 인가할 경우 모든 모델에서 전기자극의 주파수가 증가할수록 최대 전류밀도와 전기자극 침투깊이가 증가하였으나, BMI에 따라 증가폭이 달라지는 경향을 보였다. 따라서 전기자극이 인가되는 대상자의 BMI에 따라 전기근육자극을 통한 근육량의 증가량이 달라질 것으로 예측된다.

향후 연구를 통해 피험자에게 동일한 스펙의 전기자극을 인가하는 장비를 장착시키고 경과에 따라 근육량을 확인하는 실험을 진행하여 본 해석의 결과와 비교할 계획이다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2020년도 산업통상자원부의 '국가혁신클러스터 수요맞춤형사업'의 지원을 받아 연구되었음. (#P0015271)

6. 참고 문헌

[1] M. Nishida et al., "Review of the evidence on the use of electrical muscle stimulation to treat sarcopenia", European geriatric medicine, 2015

[2] C. Gabriel, "Compilation of the Dielectric Properties of Body Tissues at RF and Microwave Frequencies, Report N.AL/OE-TR- 1996-0037", Occupational and environmental health directorate, Radiofrequency Radiation Division, Brooks Air Force Base, Texas (USA), 1996.

[3] J. Petrofsky et al., "The transfer of current through skin and muscle during electrical stimulation with sine, square, Russian and interferential waveforms" Journal of Medical Engineering & Technology, Vol. 33, No. 2, 170–181, 2009

P-084

MBD-CFD 양방향 해석기법을 통한 하지절단자용 의지 유압특성 평가

배태수[1*], 한재웅[1]
중원대학교 AI의료공학과 [1]

Evaluation of Hydraulic Characteristics of Prosthesis for Above-Knee Amputee by MFBD-MPS Co-Simulation Method

Tae Soo Bae[1*], Jae Woong Han[1]
Dept. of AI Biomedical Engineering, Jungwon University, Korea
*bmebae@jwu.ac.kr

Abstract

A hydraulic cylinder is one of important elements in the prosthesis for an above-knee amputee to prevent falling and control knee flexion/extension motion during gait. Dynamic simulations were performed to get optimal condition of rotary hydraulic cylinder as several variables such as numbers of valves, sizes of fluid tube, and viscosities in hydraulic cylinder. The results showed that the fluid inflow time did not show a significant difference as the number of sub-valves increased considering pressure in the chamber, and the axial torque tended to decrease as the fluid tube size increased. Lastly, the axial torque gradually increased as the viscosity of the fluid increased. To validate results of simulations, we designed customized evaluation system of a prosthesis.

1. 연구 배경

대퇴의지는 무릎을 대신하는 슬관절 기구(Knee Mechanism)로 대퇴의지 환자의 보행에 큰 영향을 미친다. 대퇴의지의 메카니즘은 다리의 운동학적인 기능을 대신하여 절단 장애인의 정상보행을 할 수 있도록 도움을 준다. 회전식 유압장치는 다른 유압식 무릎 관절과 달리 입각기 안정성과 유각기 조절의 용이함으로, 하퇴절단환자들이 의지를 착용하고 다양한 보행 속도로 걸을 때 새로운 느낌의 편안함과 안정성을 제공할 수 있는 큰 장점을 가지고 있다.

기존에 판매중인 제품은 위의 표와 같이 작동부의 형식에 따라 기계식, 공압식, 유압식, 전자식으로 분류할 수 있다. 기계식 의지는 링크를 사용하여 단순 굽힘과 펼침을 표현하여 무릎의 다양한 동작을 수행할 수 없고, 공압식 실린더를 사용한 의지는 보행 시 충격의 완화를 가져오지만 역시 다양한 동작수행이 불가능한 반면에 회전식 유압실린더를 사용한 의지는 무릎의 다양한 동작 수행이 가능하며 비장애인의 보행과 유사한 동작 수행이 가능하다. 전자식은 다양한 동작 수행이 가능하지만 상당히 고가여서 사용자들의 외면을 받고 있다.

외산 제품으로 현재 독일의 3R80이 가장 뛰어난 성능을 인정받고 있으며 사용자들이 가장 선호한다. 다만 가격이 비싸 보험 수가를 받아도 추가로 사용자가 부담해야하는 부분이 상당하고 수리요인 발생시 빠른 대응이 부족한 것이 사실이다. 국내에서는 현재 잠금식 유압 회전 장치의 의지는 국내에서 개발을 시도하였으나 성능이 제대로 구현되지 않아 개발 및 보급이 미흡한 상태이다.

따라서 본 연구를 통해 기존 외산 제품의 분석결과를 활용하여 핵심부품인 회전식 실린더를 개발함에 있어서 필요한 설계조건인 유로 밸브의 개수, 사이즈, 그리고 유체 점도 등에 대한 조건을 확인해 보고자 한다.

2.연구 방법

유연다물체동역학(MFBD, Multi-Flexible Body Dynamics) 프로그램인 RecurDyn(ver. V9R2, FunctionBay, Korea)을 활용해서 전체 의지모델에서 주요 해석부위를 분리하고, 유압실린더내 오일충진 방향을 고려해서 회전식 유압실린더의 축변환을 하고, 해석상에 영향을 주지 않는 요소들은 메인 구조물에 고정하는 방식으로 전산해석 모델을 구성하였다. 이때 유압실린더내 오일을 채울 때 필요한 유로 밸브의 개수(메인밸브 MV 외 추가 1-3개 서브밸브)와 사이즈(3.15mm, 3.5mm, 3.85mm)를 고려해서 각각 모델링하였다. 유연다물체 동역학 해석모델을 구성한 이후 동역학 해석에 필요한 동작설정은 크게 2단계로 설정하였다. 먼저 메인 오일밸브 개폐 동작을 오일 충진전까지 실린더 내부를 개방했다가 오일충전 후 폐쇄하는 동작을 설정하였고, 2단계에서는 무릎의 굽힘/폄 동작을 유압실린터의 축에 구현되도록 설정하였다. (그림 1)

다음으로는 입자법 유체해석기법인 MPS(Moving Particle Semi-implicit method)를 이용한 비압축성 유동 해석을 수행하고자 하였다. 유연다물체 모델의 유압챔버내 유체와 접촉가능한 모든 면을 관로벽(wall)으로 설정하였으며, 유체의 particle size는 0.75mm로 설정하였다. 유체의 점도는 TSF451계열 중 100, 200, 500, 1000 grade 유체들의 점도를 사용하였고, 그 외 밀도부터 표면장력 계수까지 유체 물성을 각각 적용하였다. 유체주입방식은 Volumetric flow rate를 조절해서 주입하는 방식으로 설정하였으며, 메인밸브의 경우 5e-6 m^3/s로, 기타 서브밸브(SV1-SV3)의 경우는 3e-6 m^3/s로 설정하였으며, 챔버내 부피크기를 고려해서 부피한계를 설정한 후 MFBD-MPS 연동 전산해석을 수행하고자 하였다.



그림 1. 3 MFBD-MPS연동 전산해석에 대한 전체 흐름도 : 오일 충진부터 무릎 굽힘/폄 동작 전체 구현

3. 연구 결과

유로 밸브의 수에 대한 해석에서는 메인밸브 대비 서브밸브의 수가 증가함에 따라 챔버내 유체가 모두 채워지는 시간의 차이는 확인되나, 서브밸브의 수가 증가할수로 챔버내 압력상승으로 인해 유압실린더 내부로의 유체 유입의 어려운 것으로 예상되었다. 따라서 유체 충진시간과 챔버내 압력상승 등을 고려해 볼 때 메인밸브와 서브밸브(SV1) 한 개 만으로도 단 시간내 챔버내 모든 공간이 오일로 모두 채워지는 것을 확인함으로 자동공기배출 밸브의 보강설계의 필요성 낮은 것을 확인하였다. (그림 2)

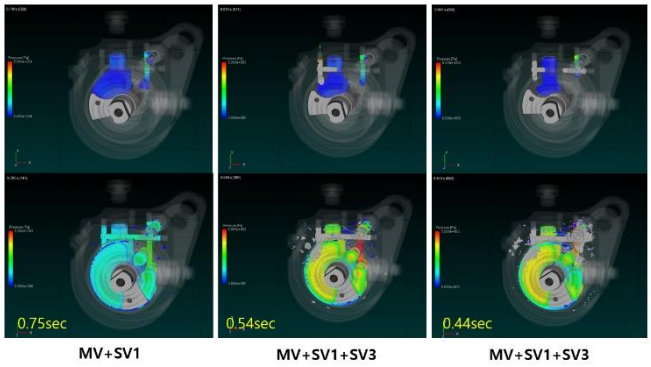


그림 2. 유로밸브의 수에 따른 오일 충진시간 해석결과

또한, 유체의 점도변화에 따른 해석에서는 무릎의 굽힘/폄 동작시 대체로 유체의 점도가 증가할수록 의지 회전축에서 계산되는 토크가 점차 증가하는 경향을 보였으며, 이는 유로의 사이즈가 변화되더라도 경향은 유사하게 나타났다. (그림3)

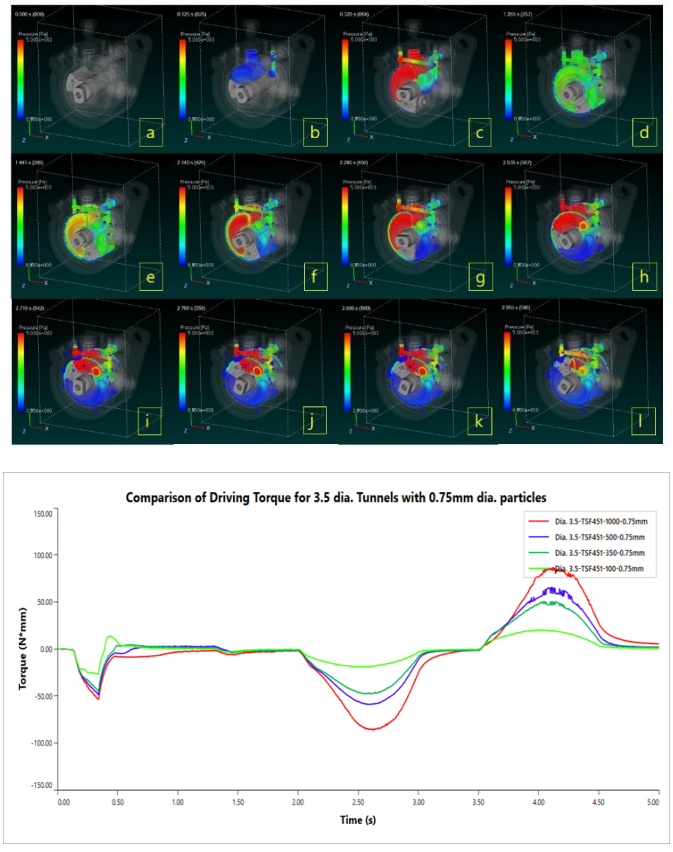


그림 3. 지름 3.5mm 유로 대상 MFBD-MPS 해석결과(위) 및 점도변화에 따른 의지 회전축의 토크변화(아래)

전산해석을 통해 확인한 변수를 적용하여 해당 의지를 제작하였고 이에 대한 성능평가를 하기 위한 평가시스템을 구현하였다. 추후 제작된 회전식 유압실린더가 포함된 의지 시스템을 대상으로한 의지평가를 실시할 예정이다. (그림 4)

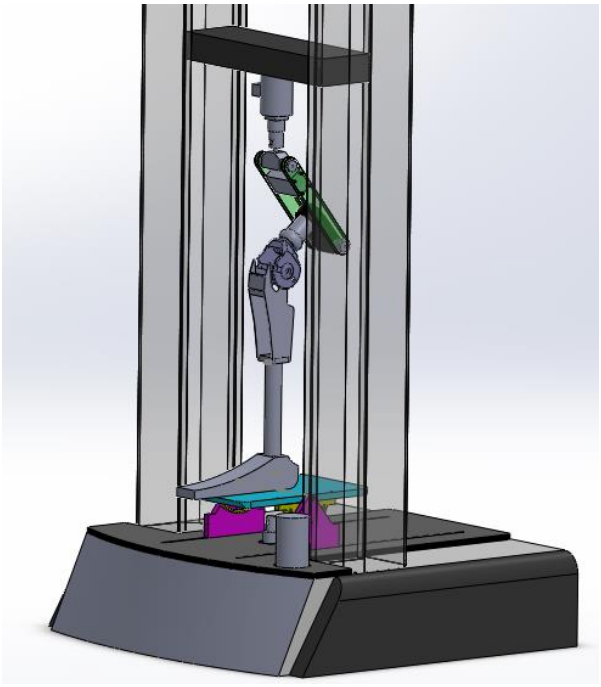


그림 4. 유압실린더 작동성능 모듈이 탑재된 의지평가시스템

4. Acknowledgements

본 연구는 2020년도 중소벤처기업부의 창업성장기술개발사업 전략형 창업과제의 지원에 의한 연구임. (S2989185)

5.참고 문헌

[1] W. Y. Cha. “Study on Dynamic Characterization and Vibration Reduction of Scrubber Structures Using Fluid Structure Interaction Analysis.” *Applied Science*, 22, 5207, 2022

[2] Y.K. Park, G. L. Chae. “A Proof of Concept Investigation on a Pendular Power Take-Off System of Horizontal Wave Power Generator.” *J. of the Korea Academia-Industrial Cooperation Society*, Vol 18. No. 9. p.68-75, 2017

[3] J. Yand, Z. Feng, X. Wang. “Oil injection lubrication analysis of a silent chain drive system.” Advances in Engineering Software, Vol 172, 2022

P-085

고령자들의 미래의 인지기능 변화와 다중감각-운동 기능과의 연관성

코스틱 에밀리아[1], 곽기영[2], 이신영[1], 원현준[2], 박은지[2], 김동욱[2,3*]

전북대학교 대학원 헬스케어공학과[1]

전북대학교 바이오메디컬공학부[2]

전북대학교 고령친화복지기기연구센터[3]

The Relation between Prospective changes in Global cognition and Motor-Sensory Functions in a cohort of Older adults

Emilija Kostic[1], Kiyoung Kwak[2], Sinyoung Lee[1], Hyeonjun Won[2], Eunji Park[2], Dongwook Kim[2,3,*]

[1]Department of Healthcare Engineering, The Graduate School, Jeonbuk National University, Rep. of Korea

[2]Division of Biomedical Engineering, College of Engineering, Jeonbuk National University, Rep. of Korea

[3]Research Center for Healthcare & Welfare Instrument for the Elderly, Jeonbuk National University, Rep. of Korea

[*]biomed@jbnu.ac.kr

Abstract

With approximately ten million new cases of dementia recorded each year, or one instance every 3.2 seconds, dementia is still an issue that impacts a large percentage of the population, be it directly or indirectly. The best course of action at present is early identification and stopping further progression. One possible method for early detection is uncovering the motor and sensory functions that present themselves prior to the changes in cognitive functioning and determining the risk of cognitive deterioration. The present research is exploratory in nature, aiming to determine if low motor and sensory functions at baseline could indicate future cognitive deterioration in subjects with no cognitive impairment diagnosis or history of neurodegenerative disease.

1. 연구 배경

치매는 많은 인구에게 직간접적으로 영향을 미치는 문제로, 세계보건기구에 따르면 현재 전 세계적으로 5천 5백만 명 이상의 사람들이 치매 진단을 받고 생활하고 있다 [1]. 치매에 걸리기 전에 고령자들은 가장 흔하게 경도인지장애를 경험한다. 경도인지장애를 가진 고령자들은 독립적으로 일상 업무를 수행할 수 있으며, 이 초기단계에서 인지장애를 발견하는 것은 1) 치매발생의 예방이나 지연이 가능하며, 2) 피해자와 보호자가 미래에 대한 계획을 세울 수 있는 시간을 더 많이 주기 때문에 가장 유익하다. [2].

최근 몇 년 동안 많은 연구들이 운동과 감각 기능이 치매와 상관관계가 있다는 것을 밝혀왔고, 이에 대한 메커니즘을 설명하는 다양한 가설들이 여러 연구들을 통해 발표되어 왔다. 즉, 이 선행연구들의 결과는 운동 및 감각 장애가 치매의 미래 발병률을 예측하는 데 사용될 수 있다는 것을 암시한다.

보행 및 감각 기능 변수 (청각 및 시각 등)는 치매의 위험 요소로 보고되었다. 보행 기능의 감소 [3]와 시각 및 청각 장애 [4]는 치매와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이러한 연구 결과는 운동 및 감각 기능의 장애가 심각한 인지장애가 발생할 위험성과의 상관관계를 보여주었다.

치매 병리와 초기단계에서 인지장애를 발견하는 것의 유익성을 고려하면, 경도인지장애와 같은 치매 전구단계에서의 위험 요소를 밝히는 것은 향후 치매 예방에 큰 기여를 할 수 있을 것이다. 이를 위해 인지 기능의 변화를 종단적으로 모니터링하여, 미래의 인지기능감소가 치매 발생 전 다중감각-운동기능과의 어떤 연관성이 있는지를 조사할 필요가 있다.

따라서, 본 연구는 종단적 인지기능 변화와 보행-시각-청각기능 사이의 연관성을 조사하였다.

2.연구 방법

총 12명의 고령자 (나이: 74.8±2.5세, 키: 166.9±2.4cm, 체중: 67.0±2.8kg 학력: 14.3±1.2년)가 모집되어 본 연구에 참여하였다. 모든 피험자는 연구의 과정과 요구 사항에 대한 정보를 받았으며, 인지기능, 시각, 청각 및 평지보행 실험에 참여하였다. 첫번째 방문에서 인지기능, 평지보행, 시각기능, 청각기능을 측정하였고, 6개월 후 두번째 방문에서 인지기능을 다시 검사하였다. 본 연구는 전북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다 (JBNU IRB File No.2019-09-015-001).

모든 피험자는 신경 퇴행성 질환의 병력은 없으며 치매 진단을 받은 적이 없다. 인지기능을 K-MoCA를 사용해 측정하였고 6개월이 지난 다음 인지기능 점수가 감소한 피험자를 MoCA 감소 그룹으로, MoCA 점수가 증가한 피험자를 MoCA 증가 그룹으로 분류하였다.

청각기능 측정 변수는 (1) 순음청력 (PTA) (2) 어음인지역치 (SRS) (3) 단어인지 점수와 (WRS) (4) 단어인지 오류 개수 (WRS ERR) 등 총 4가지로 설정하였다. 설정한 변수들은 한국 어음청각검사와 청력계(GSI-61, Grason-Stadler, Denmark)를 이용하여 측정하였다.

시각기능 (1) 최소 가독역치 (VA) (2) 3m의 명암대비 점수 (3m CS) (3) 1.5m의 명암대비 점수 (1.5m CS)의 총 3가지로 측정하였으며 진용한 시력표, 명암대비검사차트 (Lea Numbers 10M Flip chart, Lea test intl. LLC, Finland)를 이용하였다.

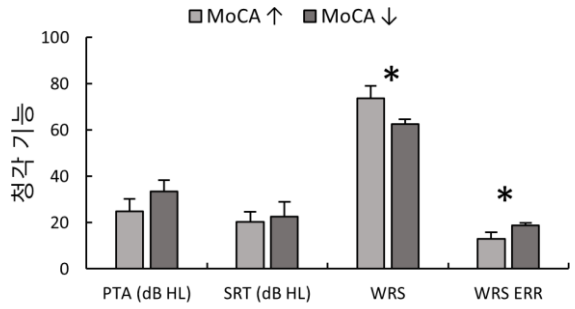
보행기능 측정을 위하여 3차원 동작분석기 (Optotrak Certus, Northern Digital Inc, Canada)와 동작캡쳐 소프트웨어 (First Principle, Northern Digital Inc, Canada)를 이용하였다. 보행 변수는 인체 모델링 및 해석 소프트웨어 (SIMM, Motion Analysis Corp., USA)를 이용하여 시공간변수 (Stride length, Step length, Cadence, Velocity)를 도출하였다.

3. 연구 결과

총 12명 중, 8명의 피험자는 K-MoCA 점수가 증가하여 MoCA 증가 그룹으로 분류되었으며 나머지는 MoCA 감소 그룹으로 분류되었고, 두 그룹간 첫번째 방문시의 다중감각-운동 기능을 비교하였다.

3.1 청각과 시각 기능

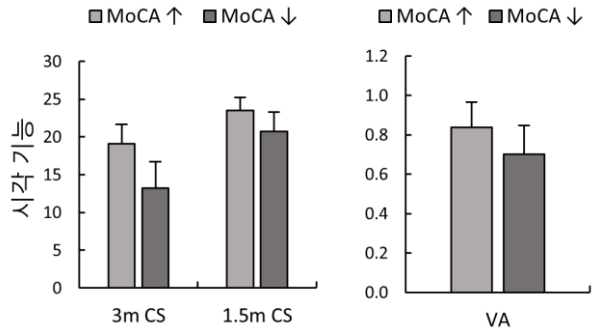
그림 1에 두 그룹의 청각 기능 차이를 나타냈다.



<그림 1. 첫번째 방문시의 두 그룹의 청각 기능>

청각을 대표하는 변수들 중에 PTA와 SRT는 낮을수록 피험자의 순음 및 언어의 청취능력이 더 높다는 의미를 가지고 있다. 두 그룹 중에 MoCA 증가 그룹의 PTA와 SRT 모두 더 낮은 것으로 보인다. 또한, MoCA 증가 그룹의 단어 인지 점수는 MoCA 감소 그룹보다 유의하게 높으며 단어 인지 오류 개수는 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 결과적으로, 6개월 후에 MoCA 점수가 감소한 연구대상자의 경우 6개월 전에는 청각 기능이 낮은 것으로 보인다.

그림 2에 두 그룹의 시각 기능 결과를 나타냈다.

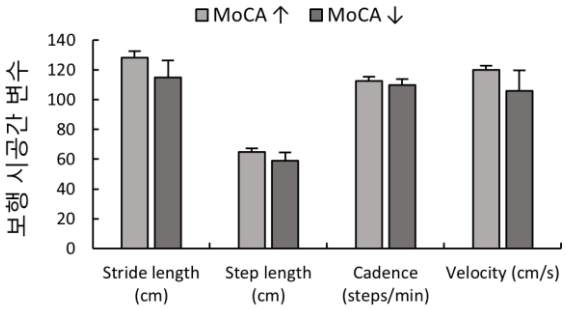


<그림 2. 두 그룹의 첫번째 방문시의 시각 기능>

시각 기능 경우 MoCA 증가 그룹의 최소 가독역치와 명암대비 점수들이 MoCA 감소 그룹보다 더 높은 것으로 나타났다. 즉, 6개월 후 MoCA 점수가 감소한 그룹은 낮은 시각 기능을 가지고 있었던 것으로 보인다.

3.2 평지보행 기능

그림 3에 두 그룹의 평지 보행 시공간 변수 차이를 나타냈으며, Stride length, step length, cadence와 velocity 모두 MoCA 증가 그룹이 더 높은 것으로 보인다.



<그림 3. 두 그룹의 첫번째 방문시의 보행 기능>

결과적으로 6개월 기간 동안 MoCA 점수가 감소한 고령자는 6개월전 보행, 시각, 청각 기능이 낮았던 것으로 나타났다. 본 연구의 결과는 고령자들의 보행-시각-청각기능 변수들을 통해 미래의 종단적 인지기능 감소의 위험요소로 활용할 가능성이 있다는 것을 보여준다. 향후 더 많은 고령자들을 대상으로 실험하여 이 변수들을 인지기능 감소 위험 요소로 어떻게 또는 어느 정도로 활용할 수 있는지를 조사할 필요가 있다. 또한 보행, 시각, 청각 기능의 재활이 미래의 인지기능 유지나 재활에 도움이 될 수 있는지를 조사할 필요가 있다.

4. Acknowledgement

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부 및 교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.NRF-2019R1A2C2088033; NRF-2019R1A6A3A01092848; NRF-2022R1A2C2012762 and NRF-2022R1I1A1A01064228).

5.참고 문헌

[1] Who.int. Dementia. 2022 [updated 2022 Sep 2; cited 2022 Sep 27th]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia.

[2] Rasmussen J, Langerman H. “Alzheimer’s disease–why we need early diagnosis”. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*. Vol 9, 2019

[3] Grande G, Triolo F, Nuara A, Welmer A-K, Fratiglioni L, Vetrano DL. “Measuring gait speed to better identify prodromal dementia”. *Experimental Gerontology*. Vol 124, 2019

[4] Maharani A, Dawes P, Nazroo J, Tampubolon G, Pendleton N, group S-CW. “Visual and hearing impairments are associated with cognitive decline in older people”. *Age and ageing*. Vol 47, 2018

P-086

인지기능감소 단계에 따른 평지보행 역학변수의 종합적 변화

곽기영[1], 코스틱 에밀리아[2], 이신영[2], 원현준[1], 박은지[1], *김동욱[1,3]

전북대학교 공과대학 바이오메디컬공학부[1]

전북대학교 대학원 헬스케어공학과[2]

전북대학교 고령친화복지기기연구센터[3]

Comprehensive change of kinetics parameters for level walking depending on the cognitive function decline stage

Kiyoung Kwak[1], Emilija Kostic[2], Sinyoung Lee[2], Hyeonjun Won[1], Eunji Park[1], *Dongwook Kim[1,3]

[1]Division of Biomedical Engineering, College of Engineering, Jeonbuk National University, Korea

[2]Department of Healthcare Engineering, Graduate School, Jeonbuk National University, Korea

[3]Research Center for Healthcare & Welfare Instrument for the Elderly, Jeonbuk National University, Korea

*biomed@jbnu.ac.kr

Abstract

As the aging of the population accelerates, degenerative diseases are increasing. There have been several attempts to cure dementia, but no cases of cure have been reported so far. For this reason, many studies have been conducted to delay or prevent the progress of dementia. To achieve the delay/prevent the progress of dementia, screening the prodromal or preclinical stage of dementia is important. In this study, the comprehensive changes in kinetics parameters of level walking were examined to contribute to the screening the prodromal/preclinical stages. Community-dwelling older adults participated in the present study. Cognitive function of all participants was assessed K-MoCA. Three-dimensional motion capture and analysis was performed. Kinetics parameters were derived and then principal component analysis followed by multinomial regression was applied. As a result, we found kinetics principal components depending on cognitive decline level.

1. 연구 배경

인구의 고령화가 가속함에 따라 퇴행성 질환이 증가하고 있다. 특히, 퇴행성 질환 중 치매는 병에 걸린 당사자 그리고 돌보는 가족에게도 경제적, 육체적, 정신적 부담이 상당하기 때문에 완치를 위한 여러 시도들이 있었지만 현재까지 완치된 사례가 보고되고 있지 않다[1]. 이에 치매 발생을 완벽히 막을 수는 없지만 최대한 치매 발생 과정을 지연 혹은 막기위한 연구들이 수행되고 있다.

치매 발생 과정의 지연/방지를 최대한 효과적으로 이끌어 내기 위해서는 치매가 발생하기 전단계에서 적절한 치료가 적용되어야 하는 것으로 알려져 있다. 즉, 치매 전구/전임상 단계를 정확하게 선별하는 것이 반드시 선행되어야 한다. 이를 위해서 치매 위험을 조기에 나타낼 수 있는 Biomarker에 대한 관심이 집중되고 있다.

여러 의공학분야 중 생체역학분야에서는 평지보행과 치매에 대한 연구가 활발히 수행되고 있다. 치매 환자들은 정상 인지기능의 고령자와 비교하여 보행 속도가 매우 낮다는 것은 이미 잘 알려져 있으며 또한 치매 전구단계인 경도인지장애 고령자도 정상군보다 낮은 보행 속도를 나타낸다는 것이 많이 보고되고 있다[2]. 뿐만 아니라 보행 속도가 낮으며 인지불만이 공존하는 운동성인지위험 증후군도 위험 인자로 잘 알려져 있다.

앞서 언급한 연구들 모두 치매를 조기에 선별하기 위한 임상적 연구 근거로서 가치가 있다. 이들 연구 대부분 보행 속도 혹은 활보장이나 보폭 같은 시공간변수들을 결과로 제시하고 있다. 이 시공간 변수는 간편하고 빠르게 조사할 수 있다는 장점이 있지만, 민감·특이도, 관찰기관에서의 한계점이 지적되고 있다[3]. 이는 치매의 병리적 프로세스에서 전구/전임상 단계가 정상과 명백하게 구분하기가 힘들다는 점에 기인할 것이다.

치매 병리는 중추신경계 여러 부위에 영향을 미치며, 시공간변수는 역학적 변수에 기인한 결과이기 때문에 역학변수는 전구/전임상 단계에 더 민감할 것이다. 따라서 본 연구는 기존 선행연구의 이러한 한계점을 보완하기 역학적측면에서 접근하고자 하며, 보행 역학변수에 요인분석을 적용해 인지기능 감소에 따른 종합적 역학변수의 변화를 조사하였다.

2.연구 방법

만 65세 이상 지역사회 고령자를 연구대상자로 모집하였다. 모집된 연구대상자들에게 본 연구에 관해서 구두·서면으로 설명을 진행하였고 연구 참여에 대한 자발적 동의를 얻었다. 참여에 동의한 연구대상자들의 연령, 키, 체중, 교육년수와 현재 건강상태, 가족력 등을 수집하였다.

인지기능 검사는 한국판 몬트리올 인지기능 평가를 사용해 실시하였다. 연구대상자들은 인지기능 검사 점수에 따라 30점~23점은 정상군, 23점~18점은 경도의 인지기능 감소군, 17점~0점은 치매 의심군으로 분류되었다.

연구대상자들의 평지보행 걸음걸이를 수집하기 위해 3차원 동작 수집 하드웨어 및 소프트웨어(NDI 社)와 지면 반발력을 수집하기위해 4대의 힘판(Bertec社)을 사용하였다. 또한 수집된 평지보행 걸음걸이를 분석하기위해 인체 신경·근·골격 모델링 및 해석 소프트웨어(Motion Analysis社)를 사용하였다.

연구대상자들의 걸음걸이를 수집하기위해 Motion module 가이드라인(Motion Analysis社)에 따라 하지 주요 관절부위에 총 17개 능동 적외선 발광 마커를 부착하였다. 연구대상자들은 10미터 이상의 보행로를 걸었으며 본 실험 전 적응을 위한 보행을 수행하였다. 본 실험에서는 최대 10번의 평지보행을 수행하였으며, 이중 잘 수집된 3개의 시도를 분석에 사용하였다.

분석 대상 보행변수는 운동역학 변수(관절 모멘트와 관절 파워)이다. 각 변수에 대하여 주성분분석을 실시하였으며, 인지기능 감소 수준에 대한 연관성을 조사하기 위하여 다항 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS 버전 27을 이용하였다.

3. 연구 결과

다음의 표1에 각 그룹에 대한 인구학적정보와 인지기능 검사

점수를 나타냈다.

<표1. 각 그룹의 인구학적 정보와 인지기능 점수>

그룹	N (명)	나이 (세)	키 (cm)	체중 (kg)	교육수준 (년)	인지점수 (점)
정상군	39	72.7±3.5	167.1±5.8	68.3±9.3	15.1±2.8	25.2±1.6
감소군	40	74.8±5.0	168.0±6.1	66.9±9.7	13.0±2.6	20.6±1.4
의심군	11	77.5±4.1	164.3±3.9	63.6±5.2	9.9±3.2	15.0±1.9

각 그룹 샘플수의 밸런스가 맞지는 않지만, 인지기능이 감소할수록 나이는 많아지며 체중과 교육수준은 감소하는 경향이 나타났다. 비록 치매 의심군의 샘플수가 적지만 체중이 인지기능 감소에 따라 감소하는 경향을 나타내는 것을 볼 때, 조기 치매 위험 인자로서 고려해 볼만하다고 사료된다.

다음의 표2에 관절 모멘트에 대한 주성분 분석 실시 후 추출된 PCA 컴포넌트들을 나타냈다.

<표2. 관절 모멘트 주성분 컴포넌트>

	PCA Components		
Variables	Mo_PC1	Mo_PC2	Mo_PC3
pKM-2	**.861**	-.351	-.152
pKM-3	**.815**	0.78	-.008
pKM-1	**.695**	-.098	.414
pSM-3	-.200	**.866**	-.058
pSM-2	-.398	**.816**	.030
pAM-1	-.248	**-.755**	-.103
pSM-1	-.322	.269	**-.820**
pHM-1	-.089	.226	**.801**
pAM-2	-.449	-.018	**.601**
pHM-2	-.409	-.446	**-.565**

총 3개의 주성분 컴포넌트가 추출되었으며, 크게 슬관절 모멘트, 서포트 모멘트, 족-고관절 모멘트로 각각 구성됨을 알 수 있다. 이 컴포넌트를 대상으로 인지기능 감소에 따른 다항 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며, 그 결과를 다음의 표 3에 나타냈다.

<표3. 관절 모멘트 다항 로지스틱 회귀분석>

						Exp(B) 95% CI	
	PCs	B	Wald	*P*	Exp(B)	하한	상한
감소군	절편	.013	.003	.955			
	Mo_PC1	.140	.341	.559	1.151	.718	1.844
	Mo_PC2	.257	1.151	.283	1.293	.809	2.068
	Mo_PC3	.512	4.218	.040	1.669	1.024	2.720
치매의심군	절편	-1.383	13.021	.000			
	Mo_PC1	.180	.307	.579	1.197	.634	2.261
	Mo_PC2	-.502	1.915	.166	.605	.297	1.233
	Mo_PC3	.375	1.063	.303	1.455	.713	2.970

참조범주는 정상군.

분석결과 정상군과 치매 의심군 사이에서는 연관성이 있는 관절 모멘트 컴포넌트는 없었지만, 정상군과 감소군에서는 족-고관절 모멘트 컴포넌트가 연관성이 있는 것으로 나타났다.

다음의 표4에 관절 파워에 대한 주성분 분석 실시 후 추출된 PCA 컴포넌트들을 나타냈다.

<표4. 관절 파워 주성분 컴포넌트>

	PCA Components		
Variables	Po_PC1	Po_PC2	Po_PC3
pKP-3	**.871**	-.155	-.094
pHP-2	**.792**	-.246	-.059
pHP-3	**-.787**	.224	-.060
pKP-1	.289	**-.815**	0.65
pKP-2	-.358	**.735**	.125
pKP-0	.065	**.601**	.381
pAP-4	-.343	.496	-.159
pAP-1	.210	-.409	-.316
pAP-3	-.029	.082	**-.786**
pHP-1	.116	.318	**.750**
pAP-2	-.154	.023	**.737**

총 3개의 주성분 컴포넌트가 추출되었으며, 크게 고관절 파워, 슬관절 파워, 족관절 파워로 각각 구성되었으며, 이를 다항 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며, 그 결과를 다음의 표 5에 나타냈다.

<표5. 관절 파워 다항 로지스틱 회귀분석>

					Exp(B) 95% CI		
	PCs	B	Wald	*P*	Exp(B)	하한	상한
감소군	절편	-.034	.020	.887			
	Po_PC1	.213	.797	.372	1.238	.775	1.977
	Po_PC2	-.522	4.016	.045	.593	.356	.989
	Po_PC3	-.451	2.352	.125	.637	.358	1.134
치매의심군	절편	-1.390	13.580	.000			
	Po_PC1	.390	1.051	.305	1.477	.701	3.112
	Po_PC2	.014	.002	.966	1.014	.534	1.926
	Po_PC3	.336	1.474	.225	1.399	.814	2.404

참조범주는 정상군.

분석결과 관절 모멘트와 마찬가지로 정상군과 치매 의심군 사이에는 연관성이 있는 컴포넌트는 없었지만, 정상군과 감소군에서는 슬관절 파워 컴포넌트가 연관성이 있는것으로 나타났다.

이 결과를 통해 족-고관절 모멘트 컴포넌트와 슬관절 파워 컴포넌트가 인지기능 감소에 따라 민감하게 변화는 것을 알 수 있으며, 인지기능 감소에 따른 치매 조기 위험 인자로 활용할 가능성이 있음을 유추할 수 있다. 향후, 치매 의심군 연구대상자를 더 확보하여, 치매 의심군을 기준으로 인지감소에 따른 컴포넌트 연관성을 조사할 필요가 있다. 총 3개의 주성분 컴포넌트가 추출되었으며, 크게 슬관절 모멘트, 서포트 모멘트, 족-고관절 모멘트로 각각 구성됨을 알 수 있다. 이 컴포넌트를 대상으로 인지기능 감소에 따른 다항 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며, 그 결과를 다음의 표 3에 나타냈다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2919R1A6A3A01092848, NRF-2022R1A2C2012762, NRF-2019R1A6A3A01092848 and NRF-2022R1I1A1A01064228).

5.참고 문헌

[1] Korean Dementia Association. Dementia: A Clinical approach, 3rd ed. Seoul: SnC Publishing; 2021.

[2] J. A. Cohen, J. Verhgese, J. L. Zwerling, “Cognition and gait in older people”, *Maturitas*, Vol. 93, pp.73-77, 2016.

[3] L. H. J. Kikkert, N. Vuillerme, J. P. V. Campen, T. Hortobahyi, C. Lamoth, “Walking ability to predict future cognitive decline in old adults: A scoping review”, *Ageing Research Reviews*, Vol 27, pp. 1-14, 2016.

P-087

데이터 증강기법에 따른 건설현장에서의 추락 위험성 예측 회귀분석 모델 비교

이승희[1] , 구범모[1] , 양수민[1] , 김종만[1], 김동권[1] , 이승렬[1] , 이규철[2] , 김영호[1*]
연세대학교 의공학부[1] , 연세대학교 패키징 및 물류학과[2]

Risk Prediction of Fall-from-Height at Construction Sites Using Regression Models: Data Augmentation

Seunghee Lee[1] , Bummo Koo[1] , Sumin Yang[1] , Jongman Kim[1] , Dongkwan Kim[1] , Seungyeol Lee[1] , Gyulcheol Lee[2] , Youngho Kim[1*]
[1]Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea, [2]Packaging & Logistics, Yonsei University, Korea
[*]younghokim@yonsei.ac.kr

Abstract

Fall-from-heigh (FFH) is one of the most dangerous accidents at construction sites. The severity of injury can be represented by the acceleration peak value. In the study, a risk prediction against FFH was made using IMU sensor data. Two FFH movements were performed by ten male subjects. An IMU sensor was attached to the T7 position of the subject. Regression analysis was performed by applying various machine learning models, including Lasso, Ridge and XGBoost. Data augmentation techniques such as noise, scaling and window slicing were used to train the models. XGBoost models with data augmentation showed smaller error (L1: 8.36, L2: 9.07) than the non-augmentation (L1: 8.37, L2: 9.88).

1. 연구 배경

추락사고는 건설현장에서 가장 많이 발생하는 치명적인 사고이며[1], 사고 이후의 구조 및 예방을 위하여 위험도를 판단할 필요가 있다. 추락 검출에 대한 연구는 활발하게 진행되었으나[2], 추락 사고 발생 시 충격량에 대한 연구는 부족하다. 추락사고 발생 시 가속도의 SVM(Sum Vector Magnitude) peak 값은 충격량을 판단하는 척도로 활용될 수 있다[3]. 본 연구에서는 머신러닝 회귀분석 모델을 활용하여 건설 현장에 발생 가능한 추락 동작들에 대한 가속도 SVM peak 값을 예측하였다.

2. 연구 방법

건강한 10 명의 남성 피험자 (23.3±2.0세, 173.3±5.3㎝, 73.4±5.8 kg)의 T7 위치에 IMU 센서 (ICM-20948, Invensense, USA)를 부착하여 50 Hz의 샘플링 주파수로 건설현장에서 발생할 만한 0.7m 전방 추락과 후방 추락의 2 가지 추락 동작을 측정하였다 10 명 중 7 명의 데이터는 모델을 훈련하는데 사용되었으며 나머지 3 명의 데이터로 모델을 평가하였다.

가속도의 SVM peak 이전 0.7 초부터 0.2 초 데이터를 추출하였고, IMU의 3 축 가속도와 3 축 각속도 데이터와 그것 들로부터의 가속도 SVM, 각속도 SVM의 8 개의 특성벡터를 추출하였으며 8 개 특성벡터의 최대값, 최솟값, 평균값, 분산, 첨도 그리고 왜도로 총 48 가지의 특성값을 추출하였다. 48 가지의 특성은 K Best Selection을 통해 최적의 값을 갖는 부분집합으로 추출되어 입력 데이터로 활용되었다. 3 가지 머신 러닝 기법 (Lasso 회귀, Ridge 회귀, XGBoost)을 사용하여 가속도 SVM peak 값을 예측하였다. MAPE(Mean Absolute Percentage Error) 값을 평가지표로 활용하였고, 이를 비교 분석하였다. Lasso는 L1 규제를, Ridge는 L2 규제를 추가한 회귀모델이며, XGBoost는 2 가지 규제방식인 L1 과 L2 로 나누어서 총 4 가지 모델을 비교하였다.

3가지의 증강기법을 활용하여 데이터 증강여부에 따른 모델별 결과를 비교하였다. Noise를 통한 증강기법은 Gaussian normal distribution을 원본 데이터에 더하여 데이터의 증강시키는 방식으로 평균 0, 분산 0.01의 noise를 사용하였다. Scaling 증강기법은 원본데이터에 0.8에서 1.2사이의 무작위의 값을 곱하여 데이터의 수를 늘리는 방식이다[4]. Window slicing은 모델 입력에 사용되는 window 중 90%를 무작위로 선택한 뒤, 원래 데이터의 개수와 동일하게 늘려 데이터를 증강시키는 방식이다[5]. 그림 1은 원본 데이터와 각각의 증강기법을 적용한 예시이다. 데이터 증강이 없는 경우와 3가지 증강기법과

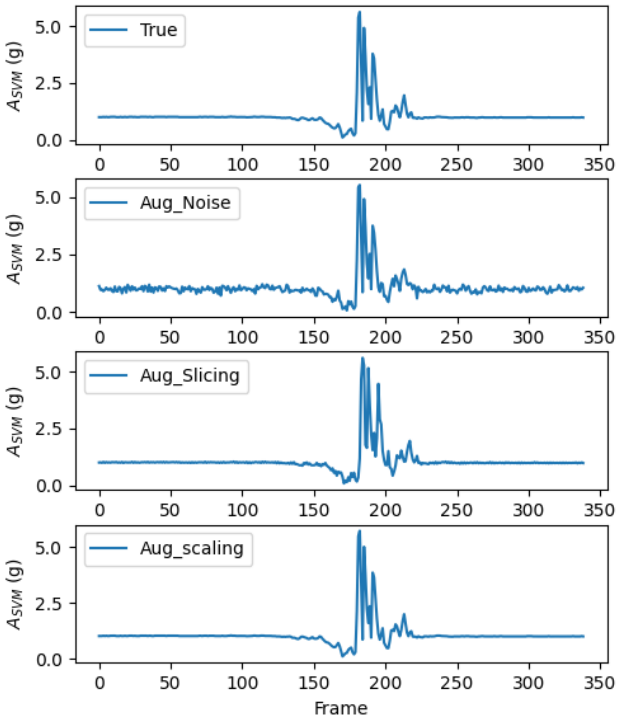


그림 1. 데이터 증강 예시 그래프

이를 모두 사용한 경우로 총 5가지의 경우로 나누어 모델의 훈련 및 검증하였다.

3. 연구 결과

표 1은 각 모델과 데이터 증강기법 별로 오차값을 나타낸 표이다. Ridge와 XGBoost 모델의 경우 모든 증강기법을 사용하였을 때에 가장 낮은 오차값이 관찰되며, Lasso의 경우 Scaling 증강기법을 적용하였을 때 가장 낮은 오차값을 보였다.

표 1. 모델별 성능 비교

MAPE(%)	Lasso	Ridge	XGBoost	
	L1	L2	L1	L2
Non_Augmentation	9.94	10.47	8.37	9.88
Noise	10.35	10.23	8.95	10.23
Scaling	9.69	9.64	10.89	10.21
Window Slicing	11.39	11.52	10.19	10.39
All Methods	10.21	9.59	8.36	9.07

그림 2는 가속도 SVM의 최대값의 실제값과 모델을 통한 예측값을 산포도 그래프를 통해 나타낸 그림이다. 입력 변수 간의 상관관계가 적어 L2 규제 보다 L1 규제에서 더 낮은 오차를 보였지만 그림 2를 보면 L1 규제를 사용하는 Lasso 모델의 경우 동일한 값으로 예측되는 경향을 관찰할 수 있었다. 따라서 L1 규제 모델의 오차값이 적다고 해서 성능이 좋다고 말하기 어렵다.

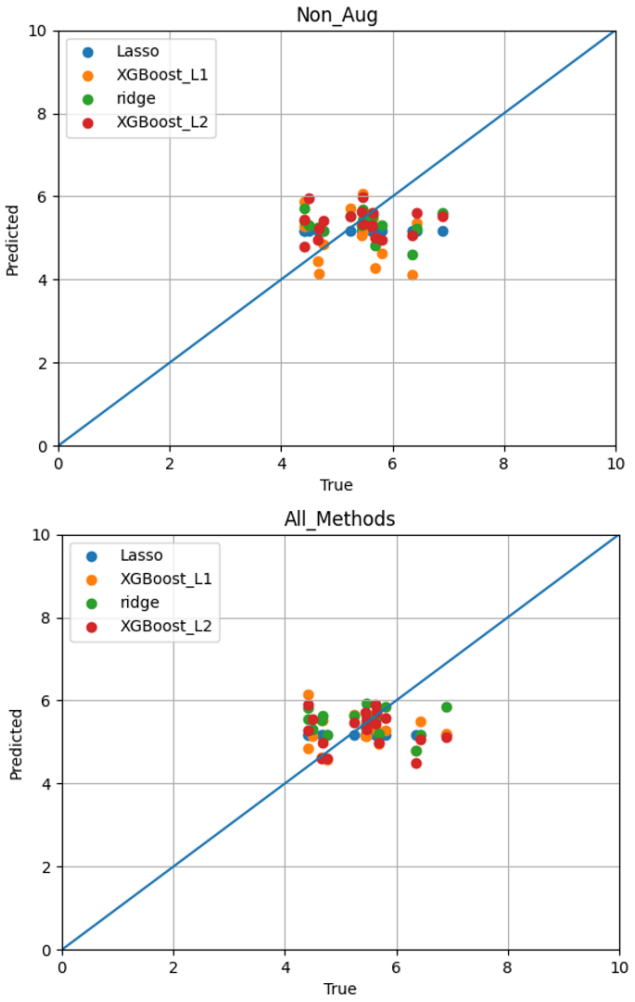


그림 2. 증강여부에 따른 예측값과 실제값 산포도 그래프

추락 시에 발생하는 충격량을 여러 머신러닝 모델을 사용하여 예측하였으며, 추락의 위험성을 대변하는 회귀모델을 개발하였다. 향후 GAN 등의 딥러닝 기법을 통해 데이터 증강을 보강할 예정이며, XGBoost의 파라미터를 조절하여 성능을 향상시키고자 한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2019 년도 산업통상자원부 및 산업기술평가관리원 (KEIT) 연구비 지원을 받아 수행된 안전보호융복합섬유산업육성사업(No.2000 6386) 및 2020 년도 중소벤처기업부 연구비 지원을 받아 수행된 산학연협력기술개발사업 (No. S3104657)에 의한 성과임

5. 참고 문헌

[1] Ministry of Employment and Labor, “Industrial accident statistical report in 2021”, (2022).
[2] Kim, Youngho, et al. "Detection of pre-impact falls from heights using an inertial measurement unit sensor." Sensors, Vol.20, No.18, p.5388, 2020.
[3] Kim, Tae Hyong, et al. "Acceleration magnitude at impact following loss of balance can be estimated using deep learning model." Sensors, Vol.20, No.21, p.6126, 2020.
[4] Syed, Abbas Shah, et al. "A deep convolutional neural network-XGB for direction and severity aware fall detection and activity recognition." Sensors, Vol.22, No.7, p.2547, 2022.
[5] Wen, Qingsong, et al. "Time series data augmentation for deep learning: A survey." arXiv preprint arXiv:2002, p.12478 2020.

P-088

편측 대퇴부 부착 IMU 기반 Gait Event 검출

양수민, 김종만, 구범모, 이승희, 이수림, 김영호*
연세대학교 의공학과

Gait Event Detection Using an IMU sensor on an Unilateral Thigh

Sumin Yang, Jongman Kim, Bummo Koo, Seunghee Lee, Surim Lee, Youngho Kim*
School of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
*younghokim@yonsei.ac.kr

Abstract

The spatio-temporal gait parameters are used as an important index to evaluate the gait of patients. In this study, major gait events were determined using an IMU sensor attached to the unilateral thigh. Totally 4 volunteers participated in the experiment. IMU signals were filtered by the bandpass, lowpass, and LSA filters. IC was determined by the peak of the vertical acceleration and OIC by the minimum of the angular velocity in the roll direction. On the other hand, OTO and TO were detected by the maximum and the minimum of the angular velocity in the pitch direction, respectively. Results showed that the % difference in time for IC, OTO, OIC, TO were 2.35±2.03, 1.47±1.06, 2.83±2.44, and 1.54±1.04 respectively. Stance and swing periods were also in good agreement with those from the motion capture system.

1. 연구 배경

시공간 보행인자는 근감소증 환자나 편마비 환자들의 보행을 분석하는데 중요한 평가지표로 사용된다. 이러한 시공간 보행인자는 실내에 설치된 3차원 동작분석 장비나 Force plate 등의 분석 장비를 기반으로 연산할 수 있다. 그러나 이와 같은 동작분석 장비들은 공간적 제약과 비싸다는 문제점들을 갖고 있으며, 장비 활용을 위한 전문지식까지 필요하기 때문에 일반인들이나 환자들이 쉽게 사용할 수 없다.

많은 선행연구들이 3차원 동작분석장비를 기반으로 수행되던 보행분석의 문제점을 극복하기위해 웨어러블 센서 기반 시스템들을 제안하여 왔다. 특히 하체에 부착된 IMU 센서는 파킨슨병이나 뇌졸중 환자의 보행특성을 분석하거나 평가하는 등 다양한 보행분석 연구에 적용되어왔다. [1-2] 그러나 기존 IMU 기반 보행분석 연구들은 센서가 체중심과 가까운 위치에 고정되거나 양하지 모두에 부착되어야 했다. 이에 본 연구에서는 편측 대퇴에 부착한 IMU 센서를 기반으로 gait events (Initial contact(IC), Opposite initial contact(OIC), Toe off(TO), Opposite Toe off(OTO))를 결정하였다.

2.연구 방법

하지에 근골격계 질환이 없는 정상보행을 가진 건강한 성인 남, 여 각 2명 (총 4명)(나이: 24.5 ± 1.9세, 키: 171.5 ± 8.7cm, 몸무게: 74.21 ± 9.8kg)이 평지보행 실험에 참여하였다. 실험 진행을 위해 연세대학교 미래캠퍼스 생명윤리심의위원회의 승인(1041849-202203-BM-047-01)을 받았다.

IMU 센서는 Xsens Dot (Xsens Technologies BV, Netherlands; 60Hz)으로 대퇴의 좌우 측면에 X축이 전후방향, Y축은 좌우방향, Z축은 수직방향이 되도록 부착하였고, 지면으로부터 70cm 높이에 위치하였다. Force plate (AMTI, USA; Kistler, Switzeland; 1000Hz)와 3D Motion Capture System (Vicon Motion System Ltd, Oxford,UK; 100Hz)은 IMU 기반 보행인자 연산의 성능 평가를 위한 reference system으로 사용하였다. 모든 피험자들은 IMU 센서와 plug-in-gait 하지 마커셋을 부착한 상태에서 5m 평지보행을 수행하였으며 총 10회 반복하였다.

보행인자 연산을 위해 편측 대퇴부에 부착된 단일 IMU의 신호의 수직, 좌우방향의 가속도와 전후, 좌우방향의 각속도 신호를 사용하였다. 이때 IMU 신호는 bandpass 필터, lowpass 필터 LSA 필터로 각각 필터링되어 gait event를 검출하는 데에 사용되었다. Bandpass 필터의 대역폭은 각 신호의 중심주파수를 고려하여 선정하였다: Z축 가속도(AccZBP) 1.9~2.1Hz, Y축 가속도(AccYBP) 0.95~1.05Hz [2]. 신호의 첨두치를 분석하기 위해 3차 최소제곱가속필터 (Least square acceleration; AccLSA [3])를 사용하였으며, 추가로 원 신호에서 bandpass 필터링 한 신호를 뺀 값(AccRB)을 연산하였다. 각속도 신호의 noise를 제거하기 위해 lowpass filter를 사용하였다 (X축 각속도(GyroXLP) 3Hz, Y축 각속도(GyroYLP) 12Hz).

그림 1은 필터링 된 신호로 IC를 검출하는 과정이다. AccZBP의 local minimum부터 다음 local minimum 까지의 구간 내에서 AccLSA가 지정된 임계값 이상인 peak 지점을 찾는다. 이후에 AccLSA의 peak 지점을 기준으로 일정 구간 내에서 확인된 AccRB local maximum 지점을 IC 지점으로 정의하였다.

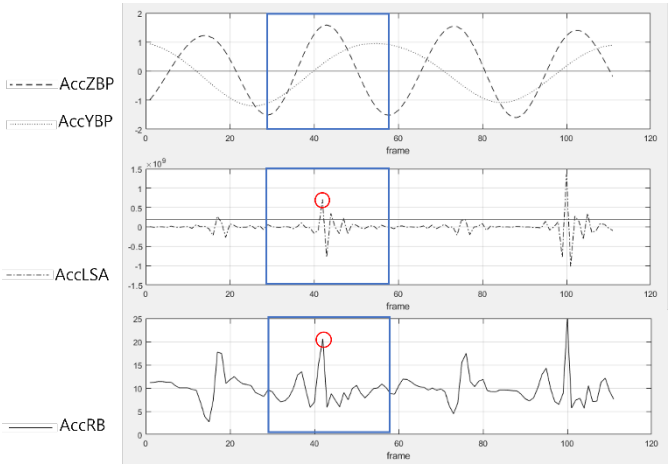


그림 1. 가속도 신호를 이용한 IC 검출 과정 예시 (좌측 IMU)

	Initial contact	Opposite initial contact	Toe off	Opposite toe off
평균	2.35%	2.83%	1.54%	1.47%
표준편차	2.03%	2.44%	1.04%	1.06%

표 1. 기준데이터의 보행주기 대비 gait event의 오차 비율

	Reference		Detected	
	Stance	Swing	Stance	Swing
평균	61.53%	38.47%	61.77%	38.23%
표준편차	1.15%	1.15%	2.52%	2.52%

표 2. 보행 주기의 stance, swing phase 비교

OIC는 GyroXLP에서 IC 이후에 나타나는 local minimum으로 [그림 2], TO는 GyroYLP에서 OIC 검출 이후에 나타나는 local minimum으로 정하였다 [그림 3]. 마지막으로 OTO는 GyroYLP에서 IC 검출 이후에 나타나는 local maximum 중 최대값으로 정의하였다.

IMU 기반 보행인자 연산 알고리즘은 reference system 대비 gait event들이 가지는 time difference (ms)를 보행주기(ms)로 나누어 한 주기 내에서 가지는 오차의 비율과 보행주기를 stance, swing phase로 나누어 비율을 비교함으로써 성능을 평가하였다.

3. 연구 결과

알고리즘 성능평가 결과, IC, OIC, TO, OTO의 검출위치를 기준 데이터와 비교하였을 때 보행주기 내에서 가지는 오차는 각각 2.35 ± 2.03%, 2.83 ± 2.44%, 1.54 ± 1.04%, 1.47 ± 1.06% 였다 [표 1]. 알고리즘을 통해 검출된 4가지 보행 event로 stance와 swing phase를 구하였고, 기준 데이터와 비교하였다. Stance phase는 61.77±2.52%로 기준 데이터 61.53±1.15%와 거의 동일한 값을 보였다 [표 2].

본 연구에서는 편측 대퇴에 부착한 IMU 센서를 사용하여 IC, OTO, OIC, TO 등의 주요 보행 event를 검출하고 보행인자를 연산하는 알고리즘을 개발하였다. Reference system인 3D motion capture system 및 force plate와 연산된 보행인자의 time difference를 비교했을 때 편측에 부착된 단일 IMU를 사용했음에도 불구하고 매우 정확하게 검출할 수 있었으며, 체중심이나 양쪽 하지에 IMU 센서를 부착했던 선행연구[1]와 유사한 결과를 나타냈다.

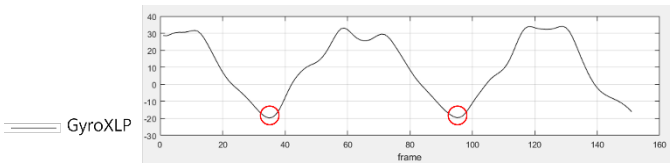


그림 2. 각속도 신호를 이용한 OIC 검출 과정 예시 (좌측 IMU)

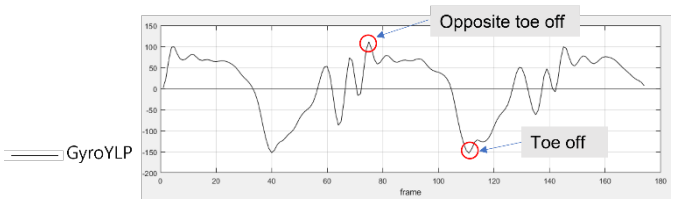


그림 3. 각속도 신호를 이용한 TO 및 OTO 검출 과정 예시 (좌측 IMU)

4. Acknowledgements

This research was financially supported by a major project of the Korea Institute of Machinery and Materials (Project ID: NK238F) and the Institute of Civil Military Technology Cooperation funded by the Defense Acquisition Program Administration and Ministry of Trade, Industry and Energy of Korean government under grant No.21-SF-GU-07.

5.참고 문헌

[1] SCHLACHETZKI, Johannes CM, et al. Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. PloS one, 2017, 12.10: e0183989.

[2] 이효기, et al. 뇌졸중으로 인한 편마비 환자의 보행평가를 위한 체중심가속도센서 기반의 새로운 보 검출 알고리즘 개발. Journal of Biomedical Engineering Research, 2009, 30.3: 213-220.

[3] FREI, Mark G.; DAVIDCHACK, Ruslan L.; OSORIO, Ivan. Least squares acceleration filtering for the estimation of signal derivatives and sharpness at extrema [and application to biological signals]. IEEE transactions on biomedical engineering, 1999, 46.8: 971-977.

P-089

IMU 데이터를 기반으로 한 뇌졸중 환자의 보행 Inverse dynamics 분석

김정길[1] , 강현[1] , 이슬기[1] , 최진승[2] , 탁계래[2*]

건국대학교 일반대학원 의학공학과[1]

건국대학교 바이오메디컬공학과[2]

Analysis of gait inverse dynamics of stroke patients based on IMU data

Junggil Kim[1] , Hyeon Kang[1] , Seul-Gi Lee[1] , Jin-Seung Choi[2] , Gye Rae Tack[2*]

Department of Biomedical Engineering, Graduate School, Konkuk University[1]

Department of Biomedical Engineering, Konkuk University[2]

*grtack@kku.ac.kr

Abstract

In the case of hemiplegia caused by stroke, gait analysis is used as a quantitative indicator for motor function recovery. While the 3D motion system is mainly used for joint moment analysis through invers dynamics during walking, studies using IMU (Inertia Measurement Units) are limited. Joint acceleration, angular velocity, and segment angles were calculated using 7 IMUs and GRF (Ground Reaction Force) was measured using 6 Forceplates during each walking, and finally joint moment was calculated through inverse analysis. Results showed an abnormality in the joint moment on the hemiplegic side was confirmed.

1. 연구 배경

뇌졸중으로 야기되는 편마비는 운동능력 및 기능성의 소실로 이어지며[1], 실제로 뇌졸중환자가 가지는 최대 상실감이 기동성의 결여로 확인된다[2]. 이에 뇌졸중 편마비 환자의 운동능력을 정량적으로 평가할 필요가 있으며, 대표적으로 보행 평가는 운동기능의 회복을 평가하는 중요한 지표가 된다[3].

이에 보행 평가는 정량적 분석을 통하여 이루어지는데 대표적으로 적외선 카메라와 반사마커로 이루어진 3D 모션시스템이 활용된다. 이 장비는 환자에 부착한 반사 마커를 적외선카메라로 포착함으로 각 관절의 정확한 위치를 측정하는 방식으로 이루어지며, 지면반력, GRF (Ground Reaction Force)를 측정하는 Forceplate와 함께 측정한 데이터를 기반으로 Inverse Dynamics를 수행하여 보행변인과 더불어 Joint moment와 Joint reaction force를 분석할 수 있다. 그러나 가격이 고가이고, 장소, 검사자의 숙련도 등의 여러 제약이 요구된다.

최근 다양한 보행평가에 대한 다양한 연구에서는 IMU(Inertia Meauserment Unit)를 활용하는 사례가 늘고 있다. IMU는 가속도계 (Accelerometer), 자이로스코프 (Gyroscope), 지자계(Magnetometer)를 이용하여 중력과 가속도, 각가속도 등을 측정할 수 잇으며, 상기 기술된 모션시스템과 달리 크기, 비용, 특히 사용환경에 상대적으로 제약이 없다는 점에 장점이 있다[4]. 또한, 최근 개발된 IMU 측정 장비의 경우 단순 보행속도 뿐 아닌 각 관절의 RoM(Range of Motion), Asymmetry를 비롯하여 Gait swing %, cadence 등을 비롯한 시공간 변인을 제공한다[5].

그러나 IMU를 이용한 보행평가에서 단순 보행관련 시공간 변인관련 연구는 다양하게 존재하나 Inverse dynamics에 관한 연구는 상대적으로 부족한 상황이다. 이에 본 연구에서는 뇌졸중 환자의 보행 시 IMU와 Forceplate를 기반으로 측정한 데이터를 기반으로 역동력학을 수행함을 목표로 하였다. 해당 결과를 통하여 뇌졸중 편마비 환자의 Joint Moment를 산출하였고, 정상부위와 환부의 결과를 비교하였다.

2.연구 방법

사용된 IMU은 Xsens Dot(commercialized by Xsens , Netherlands)이며 최대한 정면을 바라보는 방향으로 하여 편마비환자의 양 허벅지, 정강이, 발등 6개와 엉치뼈 1개를 부착하였다. 보행 시 측정된 데이터는 가속도, 각속도, 지면과의 각도이며, MT manager(commercialized by Xsens , Netherlands)를 통하여 100Hz의 sampling frequency로 수집되었다.

실험은 광주광역시 소재 원광대학교 광주한방병원에서 30명의 뇌졸중 편마비 환자를 대상으로 수행되었다. 환자는 각 센서를 부착한 상태로 10m 보행을 수행하였으며 보행 도중 총 6개의 Forceplate(Infini-t, BTS Bioengineering SpA, Italy)를 통하여 GRF를 수집하였다. IMU와 Forceplate의 경우 BTS Trigger Box(commercialized by Xsens , Netherlands)를 통하여 동기화 하였다.

측정된 결과를 기반으로 하여 발목, 무릎, 고관절의 Joint Moment를 산출하였으며, 산출방법은 다음과 같다[6,7].

(1.1) Joint reaction force of ankle

$$\sum F_x = ma_x \ , \ F_{ankle,x} = F_{grf,x} - m_{ankle}a_{ankle,x}$$

$$\sum F_y = ma_y \ , \ F_{ankle,y} = F_{grf,y} - m_{ankle}a_{ankle,y}$$

(1.2) Joint Moment of ankle

$$\sum \tau_{ankle} = I_{ankle}\alpha_{foot} + (m_{foot} \times a_{foot,x} \times \frac{l_{foot}}{2} \times \sin(\theta_{foot})) + (m_{foot} \times a_{foot,y} \times \frac{l_{foot}}{2} \times \cos(\theta_{foot}))$$

$$\tau_{m,ankle} = I_{ankle}\alpha_{foot} + (F_{grf,y} \times l_{foot} \times \cos(\theta_{foot})) - (F_{grf,x} \times l_{foot} \times \sin(\theta_{foot})) - (m_{foot} \times g \times \frac{l_{foot}}{2} \times \sin(\theta_{foot})) + (m_{foot} \times a_{foot,x} \times \frac{l_{ankle}}{2} \times \sin(\theta_{foot})) + (m_{foot} \times a_{foot,y} \times \frac{l_{foot}}{2} \times \cos(\theta_{foot}))$$

(2.1) Joint reaction force of knee

$$\sum F_x = ma_x \ , \ F_{knee,x} = F_{ankle,x} - m_{shank}a_{shank,x}$$
$$\sum F_y = ma_y \ , \ F_{knee,y} = F_{ankle,y} - m_{shank}g - m_{shank}a_{shank,y}$$

(2.2) Joint Moment of knee

$$\sum \tau_{knee} = I_{knee}\alpha_{shank}$$
$$+(m_{shank} \times a_{shank,x} \times \frac{l_{shank}}{2} \times \sin(\theta_{shank})$$
$$+(m_{shank} \times a_{shank,y} \times \frac{l_{shank}}{2} \times \cos(\theta_{shank})$$

$$\tau_{m,knee} = \tau_{m,ankle} + I_{knee}\alpha_{shank}$$
$$+ (m_{shanke} \times g \times \frac{l_{shank}}{2} \times cos(\theta_{shank}))$$
$$- (F_{shank,y} \times l_{shank} \times cos(\theta_{shank}))$$
$$- (F_{shank,x} \times \frac{l_{shank}}{2} \times \sin(\theta_{shank}))$$
$$+(m_{shanke} \times a_{shank,x} \times \frac{l_{shank}}{2} \times \sin(\theta_{shank}))$$
$$+(m_{shank} \times a_{shank,y} \times \frac{l_{shank}}{2} \times \cos(\theta_{shank}))$$

(3.1) Joint reaction force of hip

$$\sum F_x = ma_x$$
$$, \quad F_{hip,x} = F_{knee,x} - m_{thigh}a_{thigh,x}$$
$$\sum F_y = ma_y \ , \ F_{hip,y} = F_{knee,y} - m_{thigh}g - m_{thigh}a_{thigh,y}$$

(32) Joint Moment of hip

$$\sum \tau_{hip} = I_{hip}\alpha_{thigh}$$
$$+(m_{thigh} \times a_{thigh,x} \times \frac{l_{thigh}}{2} \times \sin(\theta_{thigh})$$
$$+(m_{thigh} \times a_{thigh,y} \times \frac{l_{thigh}}{2} \times \cos(\theta_{thigh})$$

$$\tau_{m,hip} = \tau_{m,knee} + I_{hip}\alpha_{shank}$$
$$- (m_{shanke} \times g \times \frac{l_{shank}}{2} \times cos(\theta_{shank}))$$
$$+ (F_{shank,y} \times l_{shank} \times cos(\theta_{shank}))$$
$$- (F_{shank,x} \times \frac{l_{shank}}{2} \times \sin(\theta_{shank}))$$
$$+(m_{shanke} \times a_{shank,x} \times \frac{l_{shank}}{2} \times \sin(\theta_{shank}))$$
$$-(m_{shank} \times a_{shank,y} \times \frac{l_{shank}}{2} \times \cos(\theta_{shank}))$$

$m:$ $mass,$ $l:$ $length,$
$a:$ $acceleration, \alpha:$ $anlguar\ velocity,$
$\theta:$ $anlge\ of\ segment,$ $g:$ $gravitational\ acceleration$
$I:$ $moment\ of\ inertia, F:$ $Force$

3. 연구 결과

위 방법에 따라 계산된 관절별 joint moment는 다음 그림과 같다. 실제 우측 하지에 편마비를 가진 환자의 경우 무릎과 고관절의 joint moment가 통상적과 다른 형태를 보이는것이 확인되었다.

본 연구의 경우 Forceplate를 활용한 부분에 있어 아직까지 모션시스템의 단점을 보안하였다고 말하기는 힘들다. 또한, 산출된 joint moment와 joint reaction force에 대하여 모션시스템으로 산출된 결과와의 비교를 통한 검증은 아직 이루어 지지않았다. 추후 교차검증과 보다 많은 피험자 확보를 통하여 지속적인 연구를 이어갈 예정이다.

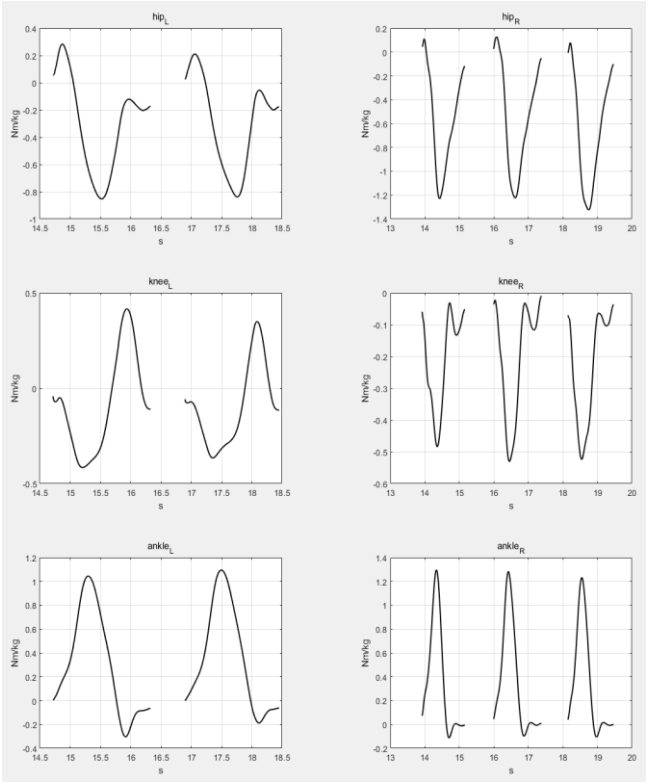


그림 3. 1 Joint Moment
좌측상단으로부터 Left Hip, RIght Hip, Left Knee, Right Knee, Left Ankle, Right Ankle

4. Acknowledgements

This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health &Welfare, Republic of Korea (grant number: HF20C0113).

5.참고 문헌

[1] Corcoran, P. J. "Effects of plastic and metal leg braces on speed and energy cost of hemiparetic ambulation." *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 51 (1970): 69-77.

[2] Mumma, Christina M. "Perceived losses following stroke." *Rehabilitation nursing* 11.3 (1986): 19-24.

[3] Bohannon, Richard W., A. Williams Andrews, and Melissa B. Smith. "Rehabilitation goals of patients with hemiplegia." *International Journal of Rehabilitation Research* 11.2 (1988): 181-184.

[4] Roetenberg, Daniel, Henk Luinge, and Per Slycke. "Xsens MVN: Full 6DOF human motion tracking using miniature inertial sensors." *Xsens Motion Technologies BV, Tech.* Rep 1 (2009): 1-7.

[5] Fang, Xin, Chuandao Liu, and Zhongli Jiang. "Reference values of gait using APDM movement monitoring inertial sensor system." *Royal Society open science* 5.1 (2018): 170818.

[6] Enoka, Roger M. Neuromechanics of human movement . *Human kinetics*, 2008.

[7] Zatsiorsky, Vladimir M., and Vladimir M. Zaciorskij. Kinetics of human motion . *Human kinetics*, 2002.

P-090

정적 · 동적 균형능력 평가도구를 통한 경도인지장애 피험자 특성에 관한 연구

강현[1*], 이슬기[1], 김정길[1], 최진승[2], 탁계래[2*]

건국대학교 일반대학원 의학공학과[1], 건국대학교 바이오메디컬공학과[2]

A Study on the Characteristics of Subjects with Mild Cognitive Impairment using Static and Dynamic Balance Ability Assessment Tool

Hyeon Kang[1], Seul Gi Lee[1], Junggil Kim[1], Jin-Seung Choi[2], Gye Rae Tack[2*]

Department of Biomedical Engineering, Graduate School, Konkuk University [1],

Department of Biomedical Engineering, Konkuk University [2]

*grtack@kku.ac.kr

Abstract

Based on the MMSE score, the elderly living in the community were divided into MCI (Mild Cognitive Impairment) and non-MCI groups to evaluate static and dynamic balance ability. The difference in balance ability between groups was compared through TUG (Timed Up and Go) and CTSIB (Clinical Test of Sensory Interaction of Balance) variables. The overall execution time of TUG of the MCI group was longer than that of the non-MCI group, and the significant differences between groups were confirmed in the double support and stance phases. There were significant differences in CTSIB variables regardless of the influence of ground conditions, and CTSIB variables of MCI group showed a larger value than those of non-MCI group. It was confirmed that the dependence on somatosensory of MCI group was similar to that of non-MCI group.

1. 연구 배경

경도인지장애(Mild Cognitive Impairment; MCI)는 정상과 치매의 과도기로 일상생활은 문제가 없으나, 자각할 정도의 인지저하가 발생하거나, 인지검사의 결과를 통해 이상을 확인할 수 있는 상태이다[1]. 정상적 노화로 인해 발현되는 인지저하와 MCI, 치매의 경계를 구분하는 것은 매우 어렵다. MCI는 다원적 요인에 기반한다는 점을 고려하여, 인지검사 이외에도 인지저하의 특성을 다양한 관점에서 해석하는 연구들이 진행중이며, 피험자의 균형능력을 변화를 통한 인지저하의 특성을 검출하려는 많은 연구들이 진행중이다[2]. 균형능력을 평가하는 다양한 검사 중 TUG (Timed up and go)는 동적균형을 측정하는 검사로 회전과 전환동작, 보행능력을 동시에 평가할 수 있는 유용한 검사이며, CTSIB (Clinical Test of Sensory Interaction of Balance)는 정적균형을 측정하는 검사로 정적자세에서 피험자의 평형조정 능력을 평가하는 검사이다. 본 연구는 지역사회 거주 고령자를 대상으로 MMSE 점수 기반으로 그룹을 분류하고, 각 그룹 피험자의 TUG, CTSIB 결과를 추출된 변인의 비교분석을 통해 인지저하자의 특성을 확인하고자 하였다.

2.연구 방법

2.1.1 피험자 특성

본 연구에서는 지역사회 거주 고령자 267명을 대상으로 하였으며, 독립적인 보행이 가능하고, 균형능력에 영향을 줄 수 있는 신경계 및 근골격 등 기타 질환을 앓고 있는 경우 제외하였다. 또한, 의사소통을 위한 인지에 문제가 있거나, 인지 및 균형능력에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용한 경우 제외하였다. (표 1)

표 1. Participants Characteristics

Characteristic	MCI (n=72)	nMCI (n=195)	p
GENDER (M/F)	10/62	72/123	0.00*
Age (years)	78.96 ± 4.42	76.28 ± 5.53	0.00*
MMSE	20.97 ± 2.37	26.66 ± 1.8	0.00*
BBS	51.96 ± 2.82	53.01 ± 2.14	0.00*

Independent T-test; * p<0.05

2.1.2 실험 방법

피험자는 기초 설문과 MMSE 검사 이후, 균형능력 평가를 진행하였다. TUG는 피험자가 의자에 앉아있는 상태에서 시작하며, "시작" 소리와 함께 앉은 자세에서 일어나 3m를 걸어 표시된 지점을 돌아 제자리로 돌아오는 방식으로 진행하였으며, CTSIB는 피험자가 편안하게 지면 위에 기립한 상태에서 손을 가슴에 모아 60초 동안 각 조건에 따라 부동자세를 유지하였다. 지면조건 (FIRM, FOAM), 시각조건 (EO: Eyes Open, EC: Eyes Close)에 따라 전체 4가지 실험을 진행하였다. 피험자 평가 중 6개의 관성센서를 인체의 각 위치에 부착하여 실험을 진행하였다. (L-leg, R-leg, L-thigh, R-thigh, Lumbar, Sternum) 정량적 변인을 추출하기 위해 APDM Opal IMU Sensor (APDM Inc, USA)를 사용하였으며, 128Hz 샘플링 주파수로 수집되었다. 데이터 추출은 APDM사에서 제공하는 Mobility Lab (APDM inc., USA)를 사용하였다. 추출데이터는 5Hz 차단주파수를 가지는 4차버터워스 저역 통과 필터를 적용하였다. Raw-Data 확인 및 Noise filtering은 MATLAB (Mathworks inc., USA)을 사용하였다. (그림1)

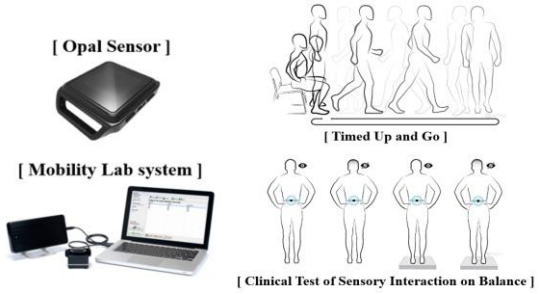


그림 2. APDM IMU & TUG / CTSIB Method

2.1.3 통계분석

추출된 정량적 변인은 피험자의 그룹에 따라 분류되었다. 피험자 그룹의 특성 및 각 그룹 간의 정량적 변인에 대한 통계적 차이를 확인하기 위하여 SPSS ver.24 SPSS inc., USA)의 독립표본 T-검정 (Independent T-test)를 사용하였다.

3. 연구 결과

3.1 통계분석 결과

3.1.1 CTSIB test (정적 균형능력 평가)

정적균형능력평가 (CTSIB) 결과는 다음과 같다. (표 2~3) CTSIB의 경우, FIRM-EO 20개 변인, FIRM-EC 8개 변인, FOAM-EO 20개 변인, FOAM-EC 조건 6개 변인에서 유의한 차이를 보였다. 모든 변인은 non-MCI보다 MCI에서 더 큰 값을 보였다. 지면조건의 차이가 존재하지만 유의차를 보이는 변인은 Path Length와 Range of Acceleration (ML)을 제외하고 모두 동일한 변인으로 확인되었다.

표 2. Independent T-test: CTSIB – FIRM EO / EC

Variables		MCI (n=72)	nMCI (n=195)	p
FIRM EO	Total sway area*	**0.01 ± 0.01**	0.01 ± 0	m^2/s^5
	95% circle sway area*	**0.14 ± 0.12**	0.11 ± 0.1	m^2/s^4
	95% ellipse sway area*	**0.08 ± 0.07**	0.06 ± 0.05	m^2/s^4
	RMS sway (AP)*	**0.11 ± 0.05**	0.09 ± 0.04	m/s^2
	RMS sway*	**0.12 ± 0.05**	0.1 ± 0.05	m/s^2
	RMS sway (ML)*	**0.04 ± 0.02**	0.03 ± 0.01	m/s^2
	Mean velocity*	**0.48 ± 0.28**	0.4 ± 0.23	m/s
	Mean velocity (ML)*	**0.13 ± 0.08**	0.11 ± 0.06	m/s
	Mean distance (AP)*	**0.09 ± 0.04**	0.07 ± 0.03	m/s^2
	Mean distance*	**0.1 ± 0.04**	0.08 ± 0.04	m/s^2
	Mean distance (ML)*	**0.03 ± 0.02**	0.02 ± 0.01	m/s^2
	Path length (AP)*	**11.88 ± 4.7**	9.67 ± 4.54	m/s^2
	Path length*	**16.34 ± 6.96**	12.86 ± 6.04	m/s^2
	Path length (ML)*	**8.82 ± 4.34**	6.51 ± 3	m/s^2
	Range of acceleration (AP)*	**0.63 ± 0.31**	0.53 ± 0.27	m/s^2
	Range of acceleration*	**0.71 ± 0.37**	0.58 ± 0.28	m/s^2
	Range of acceleration (ML)*	**0.29 ± 0.18**	0.21 ± 0.12	m/s^2
	Total power (AP)*	**7.92 ± 7.07**	5.37 ± 4.82	
	Total power*	**4.24 ± 3.83**	2.99 ± 3.01	
	Total power (ML)*	**1.37 ± 1.37**	0.76 ± 0.76	
FIRM EC	Total sway area*	**0.01 ± 0**	0.01 ± 0	m^2/s^5
	RMS sway (ML)*	**0.03 ± 0.02**	0.03 ± 0.01	m/s^2
	Mean distance (ML)*	**0.03 ± 0.01**	0.02 ± 0.01	m/s^2
	Path length (AP)*	**13.8 ± 5.58**	12.07 ± 4.89	m/s^2
	Path length*	**17.81 ± 6.89**	15.26 ± 5.82	m/s^2
	Path length (ML)*	**8.43 ± 3.4**	7 ± 2.73	m/s^2
	Range of acceleration (ML)*	**0.22 ± 0.11**	0.19 ± 0.1	m/s^2
	Total power (ML)*	**1.03 ± 0.9**	0.73 ± 0.59	

Bold text indicates the largest value among comparisons by group. Indep. T-test; * p<0.05

표 3. Independent T-test: CTSIB – FOAM EO / EC

Variables		MCI (n=72)	nMCI (n=195)	p
FOAM EO	Total sway area*	**0.01 ± 0.01**	0.01 ± 0.01	m^2/s^5
	95% circle sway area*	**0.21 ± 0.18**	0.15 ± 0.13	m^2/s^4
	95% ellipse sway area*	**0.13 ± 0.1**	0.09 ± 0.07	m^2/s^4
	RMS sway (AP)*	**0.13 ± 0.06**	0.11 ± 0.05	m/s^2
	RMS sway*	**0.14 ± 0.07**	0.12 ± 0.05	m/s^2
	RMS sway (ML)*	**0.05 ± 0.02**	0.04 ± 0.02	m/s^2
	Mean velocity*	**0.59 ± 0.34**	0.5 ± 0.29	m/s
	Mean velocity (ML)*	**0.17 ± 0.09**	0.14 ± 0.09	m/s
	Mean distance (AP)*	**0.1 ± 0.05**	0.09 ± 0.04	m/s^2
	Mean distance*	**0.12 ± 0.06**	0.1 ± 0.04	m/s^2
	Mean distance (ML)*	**0.04 ± 0.02**	0.03 ± 0.01	m/s^2
	Path length (AP)*	**14.77 ± 6.25**	12.31 ± 4.96	m/s^2
	Path length*	**19.35 ± 7.77**	15.81 ± 6.21	m/s^2
	Path length (ML)*	**9.76 ± 3.67**	7.89 ± 2.85	m/s^2
	Range of acceleration (AP)*	**0.75 ± 0.34**	0.63 ± 0.28	m/s^2
	Range of acceleration*	**0.87 ± 0.39**	0.71 ± 0.3	m/s^2
	Range of acceleration (ML)*	**0.35 ± 0.17**	0.28 ± 0.12	m/s^2
	Total power (AP)*	**10.27 ± 8.21**	7.15 ± 5.34	
	Total power*	**5.47 ± 4.83**	3.87 ± 2.92	
	Total power (ML)*	**2.04 ± 1.57**	1.36 ± 0.96	
FOAM EC	Total sway area*	**0.01 ± 0.01**	0.01 ± 0.01	m^2/s^5
	RMS sway (ML)*	**0.05 ± 0.02**	0.04 ± 0.02	m/s^2
	Mean distance (ML)*	**0.04 ± 0.02**	0.03 ± 0.01	m/s^2
	Path length (AP)*	**18.55 ± 6.81**	16.73 ± 6.52	m/s^2
	Path length (ML)*	**11.03 ± 4.86**	9.68 ± 3.86	m/s^2
	Total power*	**6.59 ± 4.33**	5.52 ± 3.62	

Bold text indicates the largest value among comparisons by group. Indep. T-test; * p<0.05

3.1.2 TUG test (동적 균형능력 평가)

동적균형능력평가 (TUG) 결과는 다음과 같다. (표 4) 전체 16개 변인에서 유의한 차이를 보였으며, Walk 동작의 4개 변인과 Turn 동작의 2개 변인, Turn to Sit 동작의 1개 변인은 nMCI 그룹보다 MCI 그룹에서 더 큰 값을 보였다.

표 4. Independent T-test: TUG (Timed Up and Go)

Variables		MCI (n=72)	nMCI (n=195)	Unit
Walk	Total Duration*	**14.39 ± 2.43**	13.06 ± 1.9	Sec
	Stride Length*	69.9 ± 6.41	**73.01 ± 6.3**	%stat
	Stride Velocity*	65.61 ± 9.04	**70.3 ± 8.19**	%stat/s
	Cadence*	112.96 ± 10.46	**115.56 ± 9.08**	Step/m
	Gait Cycle Time*	**1.07 ± 0.1**	1.05 ± 0.08	Sec
	Double Support*	**23.38 ± 4.67**	21.65 ± 4.25	%
	Swing*	38.31 ± 2.34	**39.18 ± 2.13**	%
	Stance*	**61.69 ± 2.34**	60.82 ± 2.13	%
	RoM Shank*	65.21 ± 6.53	**68.46 ± 6.12**	Deg
	RoM Knee*	50.66 ± 4.41	**52.28 ± 4.77**	Deg
	Peak Swing Velocity*	329.02 ± 40.08	**349.85 ± 42.6**	Deg/s
Turn	Duration*	**2.67 ± 0.55**	2.38 ± 0.49	Sec
	Number of steps*	**5.73 ± 1.33**	5.31 ± 1	n
	Peak Velocity*	137.58 ± 29.16	**153.15 ± 30.45**	Deg/s
Turn to sit	Duration*	**4.62 ± 0.88**	4.27 ± 0.72	Sec
	Peak Turn Velocity*	141.24 ± 32.35	**154.92 ± 31.22**	Deg/s

Bold text indicates the largest value among comparisons by group. Indep. T-test; * p<0.05

3.2 결론

본 연구의 결과에서는 TUG의 7개 변인에서 MCI가 nMCI보다 큰 값을 보였다. MCI의 경우 보행 및 회전, 전환 동작에서의 소요되는 시간이 정상에 비해 큰 값을 보이며, 보행동작의 경우, 이중지지와 입각기의 시간에서 정상인에 비해 긴 시간이 소요되는 것 또한 알 수 있었다. CTSIB는 지면의 조건에 관계없이 유의차를 보이는 변인의 종류가 비슷하였으며, 전체적인 변인은 MCI가 nMCI 보다 큰 값을 보였다. 이는 본 연구의 결과 중 가장 두드러지는 결과이다. 지면의 조건에 관계없이 유의한 차이를 보이는 변수가 비슷하다는 점은 MCI의 경우 체성감각에 대한 의존도가 정상적인 피험자와 유사하다 점을 시사한다. 이러한 결과는 인지장애가 균형과 보행성능에 부정적 영향을 미치는 다감각 통합 (VS; visual-somatosensory Integration)에 영향을 준다는 연구결과와 함께 해석될 수 있다. [3]

본 연구는 피험자의 정적, 동적균형능력을 2가지 균형능력 평가도구들을 통해 얻어진 정량적인 변인을 활용해 통계적 비교분석 만을 수행하였다. 향후 각 그룹의 특징적 변인을 활용하여 검증과정을 진행한다면 경도인지저하 피험자의 자세정위능력에 대한 해석에 기여할 수 있을 것으로 보인다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2022R1A2C1013370)

5. 참고 문헌

[1] Gauthier, Serge, et al. "Mild cognitive impairment." *The lancet*, 367.9518 : 1262-1270, 2006

[2] Chantanachai, Thanwarat, et al. "Risk factors for falls in older people with cognitive impairment living in the community: Systematic review and meta-analysis." *Ageing research reviews,* 71 : 101452, 2021

[3] Mahoney, Jeannette R., and Joe Verghese. "Does cognitive impairment influence visual-somatosensory integration and mobility in older adults?." *The Journals of Gerontology: Series A* 75.3, : 581-588, 2020

P-091

바이오메디컬 발광 소자의 특성

안흐니바야르 바트델게르[1], 이순규[2], 송명관[3], 권이석[4], 박상건[5*]
[1]창원대학교 문화융합기술협동과정
[2]창원대학교 스마트제조융합협동과정
[3]한국재료연구원
[4]한국산업기술시험원
[5]창원대학교 메카융합공학과

The characteristics of the biomedical light-emitting device

Batdelger Ankhnybayar[1], Soon-Gyu Lee[2], Myun-Kwan Song[3], Yi-Seok Kwon[4], and Sang-Geon Park[5*]
[1]Department of Culture and Convergence Technology, Changwon National University, Korea
[2]Department of Smart Manufacturing Engineering, Changwon National University, Korea
[3]Korean Institute of Materials Science, Korea
[4]Korea Testing Laboratory, Korea
[5]Department of Mechatronics Convergence, Changwon National University, Korea
[*]sgpark@changwon.ac.kr

Abstract

We report improved luminance and current density by adding a hole-injection layer to the structure of a green biomedical light-emitting device. This study fabricated an Indium tin oxide(ITO)/SAM/N,N′-Di(1-naphthyl)-N,N′-diphenyl-(1,1′-biphenyl)-4,4′-diamine (NPB)/Tris-(8-hydroxyquinoline)aluminum(Alq3)/LiF/Al optoelectronic device using hole HILs modified with 3-(trimethoxysilyl)propylamine (NH2SAM), trimethoxy(propyl)silane CH3SAM, and Trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl) silane (F3SAM) in the ITO/NPB/Alq3/LiF/Al device structure. When SAM was deposited on the surface of ITO by gas method, the water contact angle increased from 30.85º to 96.91º, 100.47º, and 88.16º, respectively. Improved luminance and current density of CF3SAM-modified devices from 530 Cd/m^2 to 3080 Cd/m^2 and 232 mA/cm^2 to 773 mA/cm^2, respectively. The luminance and current density of the NH2SAM-modified device decreased to 9 Cd/m^2 and 6.4 mA/cm^2, respectively. Although the luminance of the CH3SAM-modified device was decreased to 490 Cd/m^2, the current density increased to 248 mA/cm^2. CF3SAM-modified devices have been shown to improve the performance of green biomedical light-emitting devices.

1. Introduction

OLEDs have become attractive light sources for portable and invisible biomedical devices that utilize light to probe, image, alter, or cure biological matter due to substantial increases in stability, efficiency, and brightness over the last three decades[1]. OLEDs' inherent mechanical flexibility and compatibility with a wide range of substrates and geometries are especially beneficial[2]. Continuous monitoring and therapy will be accessible with the development of smaller devices that can be implanted in animal models and worn by people[3]. OLEDs can be fabricated on extremely thin substrates as thin as 1 μm, with bending radii of 100 μm or less. Furthermore, stretchy OLEDs have gained a great deal of attention and are particularly promising for wearable devices, which are subjected to both bending and ultimate tensile[4]. Only a few studies have investigated the demand for water-resistant, flexible OLEDs so far. The assembly of separate components deposited onto disparate substrates, material evaporation via shadow masks, photolithographic patterning of the bottom electrode, and blade-coating are currently employed techniques for integrating or patterning OLEDs for biomedical applications[5]. The heart rate (pulse) and blood oxygen content are important indicators of human health. Both can be detected optically by lighting the skin and measuring absorbed or emitted light with a photodiode in transmission or emitting mode. The oxygen saturation can be determined by lighting the skin at two distinct wavelengths: red and green or infrared light[6]. Yokota et al. designed an ultra-flexible pulse oximeter using an alternating parylene/SiON layer substrate with a total thickness of only 3 μm, red and green polymer OLEDs, and a P3HT:PCBM OPD[7]. In addition, a medical study investigating the safety and acceptability of light therapy for retinal diseases used green OLEDs that match the scotopic response of the human eye to reduce dark adaptation[8]. In this study, we used a self-assembled monolayer to improve the lighting of green light-emitting diode biomedical devices.

2. Experimental

The devices were fabricated on patterned indium-tin-oxide (ITO)-coated glass plates. The ITO-coated glass was ultrasonically cleaned in acetone, deionized water, and isopropyl alcohol for 5 min each. Annealing was then performed for 5 min with a hot plate at 150°C. Then, SAM was fabricated in an electric oven using a gas-phase deposition process for 180 min at 150◦C. The NPB(HTL), Alq3 (EL), LiF(EIL), and the Al cathode were sequentially deposited by conventional vacuum vapor deposition in the chamber under a vacuum of approximately 4 × 10−7 mbar (Terraleader, Korea). The organic materials were thermally evaporated by an effusion cell with a ceramic crucible and LiF and Al were heated by the tungsten boat resistance coil. A quartz-crystal oscillator thickness monitor monitored the thickness and deposition rates of all layers (except for HIL). The current density–luminescence (JV) characteristics were measured by an MCscience M3000 OLED Parameter TEST System and Contact angle by CEO Peonix 300 analyzer.

3. Results and Discussion

On the ITO surface, the water's contact angles with the surface were measured, as shown in Figure 1.

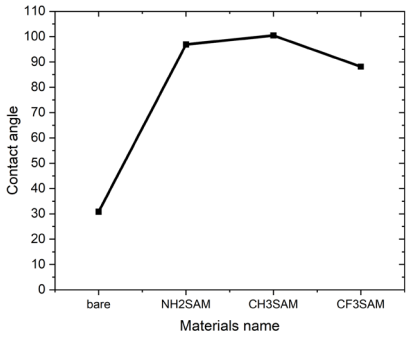


Figure 1. Water contact angle measurement of SAMs on ITO

The water contact angle of bare-ITO was 30.85º; whereas, after SAM modification, it significantly increased to 96.91º, 100.47º, and 88.16º. SAM deposited excellently on the surface of ITO, turning it hydrophobic. The normalized EL spectra of devices at a voltage of 11Volt. The peaks, in the range of 530±5nm, were identified as the luminescence spectra of Alq3. The luminance and current density of CF3SAM-modified devices have been increased from 530 Cd/m2 to 3080 Cd/m2 and from 232 mA/cm2 to 773 mA/cm2, respectively. The NH2SAM-modified device's luminance and current density were decreased to 9 Cd/m2 and 6.4 mA/cm2, respectively. Although decreasing the luminance of the CH3SAM-modified device to 490 Cd/m2, the current density increased to 248 mA/cm2.

4. Conclusion

The luminance of the CF3SAM-modified device increased 5.8-fold, and the current density was 3.33-fold, compared to the unmodified device. The luminance of the NH2SAM and CH3-modified device decreased by 60 and 1.08-fold, and the current density decreased by 30-fold (NH2SAM) and increased by 1.06-fold (CH3SAM). The hydrophobicity of the SAM-modified ITO surface was observed to be significantly changed. The wavelength of light from the SAM-added device did not shift.

5. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea Government (MSIT) (No.2021RIS-003)

5. References

[1] Murawski, C. and Gather, M. C., "Emerging Biomedical Applications of Organic Light-Emitting Diodes,"
Advanced Optical Materials, Vol. 9, No. 14, 2021, pp. 2100269.

[2] Yun, S. and Kwok, S., "Light in diagnosis, therapy and surgery," *Nature Biomedical Engineering*, Vol. 1, 01 2017, pp. 0008.

[3] Lee, G.-H., Moon, H., Kim, H., Lee, G. H., Kwon, W., Yoo, S., Myung, D., Yun, S. H., Bao, Z., and Hahn, S. K., "Multifunctional materials for implantable and wearable photonic healthcare devices," *Nature Reviews Materials*, Vol. 5, 2020, pp. 149–165.

[4] Yokota, T., Zalar, P., Kaltenbrunner, M., Jinno, H., Matsuhisa, N., Kitanosako, H., Tachibana, Y., Yukita, W., Koizumi, M., and Someya, T., "Ultraflexible organic photonic skin," *Science Advances*, Vol. 2, No. 4, 2016, pp. e1501856.

[5] Lim, M. S., Nam, M., Choi, S., Jeon, Y., Son, Y. H., Lee, S.-M., and Choi, K. C., "Two-Dimensionally Stretchable Organic Light-Emitting Diode with Elastic Pillar Arrays for Stress Relief," *Nano Letters*, Vol. 20, No. 3, 2020, pp. 1526–1535.

[6] Song, Y. J., Kim, J.-W., Cho, H.-E., Son, Y. H., Lee, M. H., Lee, J., Choi, K. C., and Lee, S.-M., "Fibertronic Organic Light-Emitting Diodes toward Fully Addressable, Environmentally Robust, Wearable Displays," *ACS Nano*, Vol. 14, No. 1, 2020, pp. 1133–1140.

[7] Yokota, T., Zalar, P., Kaltenbrunner, M., Jinno, H., Matsuhisa, N., Kitanosako, H., Tachibana, Y., Yukita, W., Koizumi, M., and Someya, T., "Ultraflexible organic photonic skin," *Science Advances*, Vol. 2, No. 4, 2016, pp. e1501856.

[8] Czanner, G., Gutu, T., Harding, S., Holland, M., Grierson, I., Bennett, K., Wuerger, S., and Sahni, J., "Safety and acceptability of an organic light emitting diode (OLED) sleep mask for the treatment of retinal diseases: INSIGHT Study," 06 2015.

P-092

사회적 약자를 위한 정형용 운동장치의 안정성 및 성능시험에 관한 연구

이승민[1*], 김외철[2], 황인호[3], 정해창[4], 박상건[†]

창원대학교 스마트제조융합협동과정[1*,†], ㈜네오헬스테크널러지[2], 근로복지공단 재활공학연구소[3], 창원대학교 전기공학과[4],창원대학교 메카융합공학과[†]

Study on the Stability and Performance Test of Orthopedic Exercise Device for the socially disadvantaged

Seung-Min Lee[1*], Oe-Cheol Kim[2], In-Ho Hwang[3], Jeong-Hae Chang[†], Sang-Geon Park[†]

Dept. of Smart Manufacturing Engineering, Changwon National University[1*,†], Neo Health Technology, Ltd. [2], Korea Orthopedics and Rehabilitation Engineering Center, 26 Gyeongin-ro 10beon-gil, Bupyeong-gu, Incheon 21417, Korea[3], Department of Electrical Engineering Changwon National University[4], Dept. of Mechatronics Convergence Engineering, Changwon National University[†]

Abstract

국내 외 고령인구 증가에 따른 평균수명의 증가로 중장년층들의 건강한 삶에 대한 소망이 높아지고 있다. 중장년층의 Out door Activity 뿐만 아니라 어려운 사회적 약자의 삶의 질 향상을 위해 Indoor Activity 또한 개발이 필요하다. 그 중에서도 근육 단련 및 재활 운동을 위한 보행보조장치를 활용해 거동이 불편한 사회적 약자 및 재활자, 운동자에게 필요한 보행보조 장치의 수요가 증가하고 있는 추세이다. 정형용보조장치를 개발하였을 때 발생할 수 있는 위험성 의료기기로서 '정형 및 기능 회복용 기구'의 성능시험사항에 관련한 연구를 진행하고자 한다. 또한 기준규격인 ISO, IEC, KSC등 의료기기 관련기준을 기반으로 의료기기 품목 및 품목별 등급을 확인하여 성능 시험 사항을 조사하고 인체에 영향을 미칠 수 있는 위험성을 제거하고 의료기기로서 사용성 및 활용성을 높이고자 한다.

1. 연구 배경

최근 노인 인구가 전체 인구에서 차지하는 비중은 매년 늘어, 고령 사회를 넘어 인구의 20%가 노인인 '초고령 사회'로의 진입이 한층 가까워 졌다. 통계청에서 제공한 '2020년 인구주택총조사'에 의하면, 2020년 11월 기준 고령 인구가 전체 인구의 16.4%로 조사됐다. [1] 이처럼 국내외 고령인구에 따른 평균 수명의 증가로 중장년층의 건강한 삶에 대한 기대도 높아지고 있으며, 그에 따라 고령인구의 자연스러운 Outdoor Activity 뿐만 아니라 어려운 사회적 약자의 삶의 질 향상을 위해 Indoor Activity 또한 개발이 필요하다. 사회적 약자를 위해 운동을 통한 건강회복 기회 제공이 필요하며, 지속적인 건강관리를 위해 단조로운 운동시스템 대신 지속적인 운동으로 유도 되어야하는 중요성이 대두되고 있으며 사회적 약자의 안전한 운동에 대한 권리 또한 보장 되어야 한다. 의료기기의 전체 산업은 매년 꾸준히 증가하고 있는 추세이며, 20년 국내 의료기기 시장규모는 7조 5,316억원이며, 매년 평균 성장률도 5.1%로 상승세를 유지하고 있다.[2] 또한 해외 의료기기 시장 역시 점진적으로 증가하고 있다. 그 중에서도 근육 단련 및 재활 운동을 위한 보행보조장치를 활용해 거동불편대상자 및 재활대상자, 운동자에게 필요한 보행보조장치의 수요 역시 증가하고 있는 추세이다. 의료기기 시판전 시험검사, 시판 후의 수거 검사시 성능시험과 안전장치 검사가 필수적으로 진행되고 있다. 이 연구에서는 사회적 약자를 위한 정형용 운동장치의 안정성 및 성능시험 연구로 유사품목 의료기기를 참고하여 정형용보조장치를 개발하였을 때 발생할 수 있는 위험성 의료기기로서 '정형 및 기능 회복용 기구'의 의료기기 성능시험안을 마련하고 본 연구 개발 진행에 따라 유사품목에 대한 더 많은 의료기기 시험안을 확보하고자 한다.

2.연구 방법

본 연구의 목적은 사회적 약자를 위한 운동보조용 정형용 운동 장치의 안정성 및 성능시험에 관한 연구로써, 해당 목적을 위해서는 의료기기 허가는 필수 사항이다. 해당 정형용 운동장치는 소프트웨어, 정형용 운동장치, 영상시현장치, 안전장치 등 각기 다른 기기들과 소프트웨어의 기능이 융합되어 있어 기준 규격인 ISO, IEC, KSC등 의료기기 관련 기준규격을 기반으로 의료기기에 대한 국내외 의료기기 표준규격을 조사하여 전기·기계적 안전 시험 등 의료기기 품목 및 품목별 등급을 확인하고자 한며 인체에 영향을 미칠 수 있는 위험성을 제거하고 의료기기로서 사용성 및 활용성을 높지고자 한다. 그리고 마련한 가이드라인을 토대로 성능 시험 평가를 실시하고자 한다.

3. 연구 결과

식품의약품안전처 의료기기 품목별 등급에 관한 규정에 의거하면 근육의 재건, 관절 운동의 회복 등에 사용되는 품목인 "정형 및 기능 회복용 기구 (A67000)와 유사한 품목을 표 1에서 확인 할 수 있었다.[3]

번호	품목코드	등급	품목명
1	A67020.01	1	수동식정형용운동장치
2	A67020.02	2	전동식정형용운동장치

표 1
의료기기 품목별 등급에 관한 규정에 의거한 유사 품목

표2에서는 연구개발에 앞서 선행적으로 정형용 운동장치의 관련된 국내외 ISO규격과 KS규격을 조사하였다.

번호	규격	규격명
1	KS P 8405	의료용 트레드 밀
2	KS M 6534	컨배이어 고무벨트
3	KS C IEC 60601-1	의료용 전기기기- 제 1부 : 기본 안전 및 필수 성능에 관한 일반

		요구사항
4	KS C IEC 60601-1-1	- 의료용 전기기기 - 제 1-1부 : 안전에 관한 일반 요구사항 - 부가규격 : 의료용 전기 시스템의 안전요구사항

표 2 전동식 정형용 운동장치 관련 표준규격

표 3 에서는 선행조사를 통하여 제품 성능시험 항목을 조사하였다.

중분류	표준번호	표준명
전자기 적합성	KSC 9811:2019	산업, 과학, 의료용 (ISM) 기기 - 무산 주파수 방해 특성 - 허용기준 및 측정방법
	KSC 9610-4-2:2017	전자파 적합성 (BIC) - 제 4-2부 : 시험 및 측정 기술 - 정전기 방전 내성 시험
	KN 60601-1-2:2008	의료용 전기기기류 내성 시험방법 - 요구사항 및 시험 방법

표 3 선행조사를 통한 시험 항목

기존 출시되어 있는 정형용운동보조장치의 경우에 단순하고 운동효과가 적은 전동식 러닝머신이 대부분임을 확인 할 수 있었다. 단조로운 일반형식의 재활 기구인 정형용 운동보조장치인 트레드밀형 기구와 다른 특수한 기기를 활용한 정형용운동보조장치를 개발 하였을 때 발생할 수 있는 위험성 의료기기로서 '정형 및 기능 회복용 기구'의 규격과 성능에 관련한 연구를 진행하였다. 이로 인해 Outdoor Activity 가 어려운 사회적 약자를 위한 정형용운동보조장치 개발로 사회적 약자의 개개인의 삶의 질 향상에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2022년도 중소벤처기업부의 창업성장기술개발사업 지원에 의한 연구임[S3284509]

5.참고 문헌

[1] 한국, 초고령 사회 향해 '한걸음 더'… 65세 이상 인구, 100명 중 16명, Chosun Biz, 2021.07.29
[2] 식품의약품안전처, 의료기기 생산 및 수출·수입실적 보고자료, 각 연도
[3] 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정(2022. 8. 2., 일부개정) [별표] 의료기기 품목 및 품목별 등급

P-093

보행보조장치 재활복지기기의 안전성에 관한 연구

오지은[1*], 이경락[2], 공재성[3], 이철현[4], 위정현[5], 박상건[†]

창원대학교 문화융합기술협동과정[1], ㈜우창[2,3], 오송첨단의료산업진흥재단[4], 창원대학교 스마트제조융합협동과정[5],

창원대학교 메카융합공학과[†]

A Study on the Stability of Patient Carrier in Rehabilitation Welfare Equipment

Ji-Eun Oh[1*], Kyung-Rak Lee[2], Jae-Sung Kong[3], Chul-Hyun Lee[4] , Jeong-Hyun Wi[5], Sang-Geon Park[†]

Department of Culture and Convergence Technology, Changwon National University[1]*,
Woochang Co.,LTD. [2,3],
Department of Evaluation Safety Evaluation Team, Medical Device Develop-ment Center [4],
Dept. of Smart Manufacturing Engineering[5],
Department of Mechatronics Convergence Engineering, Changwon National University[†]
sgpark@changwon.ac.kr[†]

Abstract

노인과 장애인을 위한 재활용 전동식 기립 유지 및 보행 보조장치로 퇴행성 관절염으로 인해 통증을 호소하는 인구가 증가함에 따라 재활이 필요한 인구 역시 증가하고 있는 추세이다. 재활복지기기 보행보조장치의 기구개발이 진행되고 있지만 개발에 따른 안전성 연구는 미흡한 실정이다. 이에 따라 휠체어 및 기존 이동기구의 문제를 개발하여 거동이 불편한 사람들을 대상들을 위해 재활과 이동에 도움을 줄 수 있는 정형용 운동장치와 보행 보조장치의 안전성을 확보하고자 한다. 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 명시되어 있는 '환자운반차'와 '정형 및 기능 회복용 기구' 중 현재 연구하고자 하는 기기의 가장 유사한 품목으로 해당하는 의료기기 품목 중 가장 높은 의료기기 품목으로 3등급임을 확인하였다. 해당 의료기기 등급은 '중증도의 잠재적 위해성을 가진 의료기기'로 유사품목의 가장 높은 등급을 기준으로 관련 성능을 확보하여 적합한 성능 시험항목 및 성능 평가방법을 도출하고자 한다.

1. 서론

최근 국내에서는 인구의 고령화가 진행되고 있으며, 통계청의 "2017 ~ 2067년 장래인구특별추계" 보도 자료에 따르면 노년층 인구가 2017년 707만명에서 2025년 1,000만 명을 넘어설 것이라고 예측했으며, 2067년에는 1,827만 명까지 증가할 전망으로 나타났다. 노년층이 점차 증가함에 따라 노환과 더불어 질병 등에 의해 거동이 불편한 사람들이 증가하고 있다. 이러한 이유 등으로 기립 유지 및 보행보조장치 등 하지 재활을 보조하기 위한 재활 복지기구가 점차 많이 등장하고 있는 추세이다. 이러한 재활 복지기구로는 정형용 운동장치가 있으며, 이러한 정형용운동장치는 근육의 재건, 관절의 운동 등 많은 분야에서 사용되어지고 있지만, 대부분 노환이나 부상 혹은 장애 등으로 인해 거동이 불편한 사람들의 재활 목적으로 개발된 기구들이기에 일반적으로 이동을 위해 사용되고 있는 보행 보조장치와는 차이가 있다고 할 수 있다. 이용목적에 차이가 크게 나지만 국내에서는 아직까지도 보행 보조장치에 대한 의료기기 품목 조차도 없을 뿐만 아니라 안전성 확인 및 이를 확보할 수 있는 제도 및 연구가 거의 전무한 상황이다. 이러한 이유로 재활 목적의 보행 보조장치의 위험성을 사전에 방지하고 이용함에 있어 안전성을 확보할 수 있는 연구가 필요하다고 판단된다. 본 연구에서는 최근 다수 개발되고 있는 재활 목적의 보행 보조장치와 보행 보조장치의 안전성 확보를 목적으로 관련된 성능을 확보하고, 이에 적합한 성능 시험항목 및 성능 평가방법을 도출하고자 한다.

2. 본론

성능 시험항목 및 성능 평가방법을 도출하기 위해 우선적으로 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」을 확보하였으며, 본 연구에 있어 가장 유사한 의료기기 품목인 '휠체어' 및 '의료용스쿠터' 그리고 '정형용운동장치'에 대해 조사하였다. 조사결과 A19010.01 수동식휠체어, A19010.02 전동식휠체어, A19040.01 의료용스쿠터, A67020.01 수동식 정형용운동장치, A67020.02 전동식 정형용운동장치, A67080.01 로봇보조 정형용운동장치가 있음을 확인하였다.

품목번호	품목명	의료기기 등급
A19010.01	수동식휠체어	1등급
A19010.02	전동식휠체어	2등급
A19040.01	의료용스쿠터	2등급
A67020.01	수동식정형용운동장치	2등급
A67020.02	전동식정형용운동장치	2등급
A67080.01	로봇보조정형용운동장치	3등급

표 1.「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」

2등급 이상 의료기기에 해당하는 전동식 휠체어, 의료용스쿠터, 정형용운동장치에 공동으로 적용되는 시험규격은 「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」과 「의료기기의 전자파안전에 관한 공통기준규격」이 있음을 확인하였으며, 해당 일부 내용은 다음 표2, 표3과 같다.

시험항목	내용
전원 입력	사용설명서에 기재된 가동조건과 정격전압으로 ME기기 또는 ME시스템을 측정했을때, 안정상태에서 측정한 전원입력은 표시한 정격의 10%를 넘지 않아야한다.

ME시스템	설치 또는 그 이후의 변경 후에, ME시스템은 허용할 수 없는 위험을 발생시키지 않아야 한다.

시험항목	내용
전자파방사 장해의 허용기준	30㎒까지의 허용 기준은 전자파 방사성 장해의 자기장 성분에 관한 것이다. 30㎒ 이상의 허용기준은 전자파 방사성 방해의 전기장 세기 성분에 관한 것이다.

표 3.「의료기기의 전자파안전에 관한 공통기준규격」

2. 결론

정형용 운동장치는 재활을 목적으로 개발되었기에 이동에 도움을 주기에는 어려운 기구이다. 따라서 실제적으로 이동에 도움을 줄 수 있는 이동 보행보조장치와 함께 성능 시험항목 및 성능 평가방법 확보로 적합한 성능 시험항목 및 성능 평가를 도출할 수 있는 방향을 설정하였다. 이로 인해 노년층과 질병 등으로 움직임에 제한이 있는 대상으로 이동성을 향상시켜 기본적인 권리 신장과 사회참여 독려를 할 수 있는 사회적 효과를 기대할 수 있을 것으로 보인다.

4. Acknowledgements

본 성과물은 중소벤처기업부에서 지원하는 2022년도 산학연 Collabo R&D사업(No.S3248834)의 연구수행으로 인한 결과물임을 밝힙니다.

5.참고 문헌

[1] 이재영, LED 의료기기 광원의 성능평가 기준 마련 필요성에 관한 연구, 대한전기학회 ISC 2021 정보 및 제어 심포지엄, 2021.04, p.84-85

[2] 정덕영, 전동휠체어 및 의료용스쿠터 기준규격 개선에 관한연구, (재)부산테크노파크, 2012.

[3] 이석민, 휠체어 및 의료용스쿠터의 안전성 확보를 위한 평가기술 개발, (재)근로복지공단, 2016.

[4] 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정(2022. 8. 2., 일부개정) [별표] 의료기기 품목 및 품목별 등급

P-094

안경형 증강현실 기반 운동의 사용자 경험에 관한 연구

홍지영[1], 유인화[1], 주현진[2], 최연진[2], 김석화[1,3], 공현중[1,2,4*]
서울대학교 의학연구원 의료빅데이터연구센터[1], 서울대학교병원 융합의학과[2], 차의과대학교 분당차병원 성형외과[3],
서울대학교 의과대학 의학과[4]

A Study on User Experience of Augmented Reality Glasses-based Exercise

Jeeyoung Hong[1], Inhwa Yoo[1], HyunJin Joo[2], Yeonjin Choi[2], Suk Wha Kim[1,3], Hyoun-Joong Kong[1,2,4*]
Medical Big Data Research Center, Seoul National University College of Medicine, Korea[1]
Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea[2]
Department of Plastic & Reconstructive Surgery, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Korea[3]
Department of Medicine, Seoul National University College of Medicine, Korea[4]
*gongcop7@snu.ac.kr

Abstract

This study attempted to find out whether there is a difference in user experience by applying AR-based and tablet-based exercises to the elderly. A video conference system was established through the open-source project 'Jitsu Meet' with a screen sharing function. The AR exercise group (n=14) connected Nreal glasses and smartphones to display a pre-recorded exercise program to the user. The tablet group (n=13) provided the same exercise program through an all-in-one PC. For the evaluation of the user experience, the User Experience Questionnaire, consisting of a seven-point Likert scale, was used as a measurement tool. Wilcoxon's Rank sum test was conducted to compare the differences between the two groups. Among the six sub-factors of user experience, Attractiveness, Stimulation, and Novelty did not differ between groups, but Efficiency (p=.006), Perspicuity (p=.008), and Dependability (p=.049) was higher in the tablet group than in the AR group. This means that in the case of the elderly, it is easier to follow the exercises by looking at the tablet, rather than the AR glasses.

1. 연구 배경

최근, 증강현실 (Augmented Reality, AR) 기술을 적용한 제품의 국내 시장이 성장하고 있고, 이 기술들은 수술이나 의학 교육 등 다양한 분야에서 활용되고 있다 [1]. 특히 고령사회에 대한 관심으로 정보통신기술을 활용한 노인 운동프로그램의 적용이 많은 관심을 받고 있다.

증강현실은 실제 환경의 시야 확보가 가능하여 노인들이 사용하기에도 무리가 없다는 장점이 있지만 노인의 안전성 등을 고려하여 사용자 경험 등에 대한 연구와 관심이 지속적으로 필요하다.

인간 시스템 상호작용 (HCI)의 인체공학에 관한 국제 표준인 ISO 9241-210은 사용자 경험을 "제품, 시스템 또는 서비스의 사용 또는 예상된 사용으로 인한 개인의 인식 및 응답"으로 정의하고 있다. ISO의 정의에 따르면, 사용자 경험에는 사용 전후, 사용 중 및 사용 후 발생하는 모든 사용자의 감정, 신념, 선호도, 인식, 신체적 및 심리적 반응, 행동 및 성과가 포함된다. 이처럼 사용자 경험은 사용자가 제품을 사용하거나 서비스를 이용하는 전 과정에 걸쳐서 직접 또는 간접적으로 얻는 물리적, 신체적, 정신적, 심리적 측면에서 느끼고 얻는 총체적인 경험을 말한다 [2].

디지털 환경에서 노인들을 위한 건강정보, 운동 등의 많은 서비스들이 제공되고 있지만, 젊은 사람들과는 다르게 빠른 디지털 환경에서의 각종 서비스들이 노인들에게는 여전히 익숙하지 않아서 노인 삶의 고립을 초래하고 있다. 이는 노인 대상 서비스의 개발 전에 노인들의 충분한 사용자 경험이 조사되지 않았던 것으로 여겨지며, 특히 디지털 환경의 서비스에서는 노인들이 가지고 있는 근본적인 요구도 (needs)가 충분히 반영이 되어야 한다 [3].

따라서 본 연구는 테블릿 PC와 AR 안경을 기반으로 한 운동 프로그램을 노인에게 적용하여 사용자 경험에 차이가 있는지 알아보고자 한다. 또한 노인에게 AR 안경기반의 운동 서비스를 제공할 때 고려해야 할 사용자 경험 요소를 도출하고 나아가 노인 사용자의 요구사항과 기술력이 최적화 된 AR 안경기반의 운동프로그램으로 발전할 수 있는 방향성을 제시하고자 한다.

2. 연구 방법

2.1. 연구대상

본 연구는 연구 목적과 취지에 동의한 I시에 거주하는 여성 노인 (76.40±4.02세) 27명을 대상으로 하였다. 연구대상자는 운동수행이 가능하며 시각 관련 질환이 없으며, 미디어 시청이 가능한 자를 대상으로 하였다. 한국 수정판 MMSE-K (Mini-mental state examination) 검사 결과, 21점 이하로 청력과 시력에 이상이 있고 동작을 따라 하는데 의사소통이 불가능한 자는 제외하였다.

2.2. 연구절차

본 연구에서는 같은 프로그램의 운동을 노인에게 두 가지 기기를 사용해 (테블릿 PC군 vs AR 안경, 그림 1) 사용자 경험에 차이가 있는지 알아보았다. 미리 녹화된 운동강사의 운동지도 영상을 테블릿 PC와 AR안경을 통해 플레이하였다.

2.2.1 비대면 운동서비스 플랫폼

자체 개발한 WebRTC Server는 인텔® 제온® E-2244G 프로세서 3.8GHz 중앙 처리 장치 (CPU), 16GB RAM (Random-Access Memory), Ubuntu 18.04.5 Desktop (64-bit) 운영 체제를 사용 하였다 [4]. 사용자가 네트워크 환경에 따라 비디오 품질 조정을 할 수 있고, 화면 공유 기능을 갖춘 오픈 소스 프로젝트 Jitsi Meet를 통해서 서버

시스템을 구축 하였다. 연구대상자에게 무선 네트워크 액세스 (100Mbps)가 제공되는 환경에서 테블릿 PC와 Smart phone에 연결된 AR 안경을 사용하여 연구를 진행하였다. AR 안경은 Nreal glasses를 사용하였고, Android 10과 Google Chrome v89가 설치된 AR 안경 호환 스마트폰 (LG V50S ThinQ)을 사용하였다.

2.2.2 운동프로그램

운동프로그램은 미국스포츠의학회에서 권장한 노인운동 프로그램을 참고하였다 [5]. 운동프로그램은 대근육을 중심으로 하는 40분의 저항운동을 1회 제공하였다.



그림 1. 테블릿 PC기반 운동 (좌)과 AR 안경기반 운동 (우)

2.3. 측정도구

User Experience Questionnaire를 측정도구로 사용하였다. [6] 본 도구는 6개의 하위요인인 매력 (Attractiveness), 명쾌 (Perspicuity), 효율 (Efficiency), 의존 (Dependability), 자극 (Stimulation), 새로움 (Novelty)으로 구성되어있다. 본 측정도구는 리커트 7점 척도로 이루어졌다.

2.4. 자료분석

User Experience 측정도구의 6가지 하위요인에 대한 타당성과 신뢰도 검증을 실시하였다. 타당성 확보를 위해 요인분석 (Factor Analysis)을 실시하였다.

신뢰도를 검증하기 위해 Chronbach의 α 계수를 산출하였다. 자료분석은 Wilcoxon의 Rank sum test를 통해 테블릿군과 AR군간의 측정항목에 대한 집단 차이를 비교하였다. User Experience Questionnaire는 (항목점수-1)/6*100을 통해 100점 점수로 환산하였다.

모든 분석은 SAS 9.4 (SAS Institute Inc)를 사용하였다.

3. 연구 결과

3.1. 타당도 결과

매력은 6가지 문항으로 구성되어 있으나 요인분석 결과 2가지 요인으로 구분되었으며 이 중 첫 번째 요인인 16, 24, 25 문항으로 매력을 구성하였다. 효율은 4가지 문항으로 구성되어 있으나 요인분석 결과 2가지 요인으로 구분되었으며 이 중 첫 번째 요인인 20, 22 문항으로 효율을 구성하였다. 명쾌는 4가지 문항으로 구성이 되었으나 요인분석 결과 2가지 요인으로 구성되었으며 이 중 두 번째 요인인 2, 21 문항으로 명쾌를 구성하였다. 의존과 자극은 4가지 문항으로 구성되었으며 요인분석 결과 각각 단일 요인으로 구성되었다. 새로움은 4가지 문항으로 구성되었으며 요인분석 결과 2가지 요인으로 구성되었으며 이 중 첫번째 요인인 3, 15 문항으로 새로움을 구성하였다.

3.2. 신뢰도 결과

신뢰도계수는 매력 (0.882), 효율 (0.690), 명쾌 (0.741), 의존 (0.760), 자극 (0.823), 새로움 (0.819)으로 안정적인 신뢰도를 보였다.

3.3. 집단 간 차이 비교

매력 (p=0.114), 자극 (p=0.534), 새로움 (p=0.916)은 두 집단 간 차이가 없었다. 효율 (p=.006), 명쾌 (p=.008), 의존 (p=.049)은 두 집단간 유의한 차이가 있었다.

이는 노인의 경우 테블릿을 보고 운동을 따라하는 것이 AR안경보다 복잡하지 않고 쉽다고 느끼는 것을 의미한다. 따라서 추후에 노인들에게 AR안경을 사용한 중재를 적용할 때는 조작이 쉽고 심플하게 만들어야 할 것으로 생각된다.

	Factor	Total (n=27)	Tablet (n=13)	AR (n=14)	p
UEQ	매력	81.07±25.24	88.46±22.16	74.21±26.74	0.114
	효율	84.26±21.22	94.23±9.25	75.00±25.11	0.006
	명쾌	85.49±23.30	96.79±9.34	75.00±27.54	0.008
	의존	85.03±21.10	92.95±9.22	77.68±26.28	0.049
	자극	88.58±13.31	91.67±8.51	85.71±16.40	0.534
	새로움	87.35±16.73	89.74±10.29	85.12±21.23	0.916

표 1. 테블릿군과 AR군의 사용자 경험 점수 차 (평균±표준편차)

4. Acknowledgements

이 연구는 2019년 대한민국 교육부와 한국연구재단의 인문사회분야 신진연구자지원사업의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2019S1A5A8033341)

5. 참고 문헌

[1] 기술영향평가보고서-가상 증강현실기술, 한국과학기술기획평가원(2016)

[2] https://en.wikipedia.org/wiki/User_experience

[3] Blythe, M.A., Monk, A.F., and Doughty, K. (2005). "Socially dependable design: The challenge of ageing populations for HCI," Interacting with Computers, Vol. 17, No. 6, pp.672-689

[4] Hong J, Kong HJ, Yoon HJ. Web-Based Telepresence Exercise Program for Community-Dwelling Elderly Women With a High Risk of Falling: Randomized Controlled Trial. JMIR Mhealth Uhealth. 2018 May 28;6(5): e132. doi: 10.2196/mhealth.9563. PMID: 29807877; PMCID: PMC5996181.

[5] American College of Sports Medicine, Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 10thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.

[6] https://www.ueq-online.org/

P-095

태블릿 PC와 AR 안경 기반의 운동프로그램이 여성노인의 비만관련 변인에 미치는 효과에 대한 비교 연구

유인화[1], 홍지영[1], 주현진[2], 김석화[1,3], 공현중[1,2,4*]

서울대학교 의학연구원 의료빅데이터연구센터[1], 차의과대학교 분당차병원 성형외과[2], 서울대학교병원 융합의학과[3], 서울대학교 의과대학 의학과[4]

A Comparative Study on the Effects of Tablet PC and AR Glasses-Based Exercise Program on Obesity-Related Variables in Elderly Women

Inhwa Yoo[1], Jeeyoung Hong[1], HyunJin Joo[2], Suk Wha Kim[1,3], Hyoun-Joong Kong[1,2,4*]

Medical Big Data Research Center, Seoul National University College of Medicine, Korea[1]

Department of Plastic & Reconstructive Surgery, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Korea[2]

Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea[3]

Department of Medicine, Seoul National University College of Medicine, Korea[4]

*gongcop7@snu.ac.kr

Abstract

This study aims to compare and study the effect on obesity-related variables by applying Tablet PCs and AR glasses-based exercise programs to 25 obese women aged 65 or older. The exercise program to be applied to the two devices was produced as a video, and exercise was performed twice a week for 12 weeks in an incremental step of 20 minutes to 40 minutes.

When performing exercise, exercise experts monitored exercise intensity (activist degree of borg RPE, smart band in heart rate)with an all-in-one PC and guided it with real-time feedback. It was measured using a pre-post bioelectrical impedance analysis (InBody S610). Statistical analysis is conducted by two-way repeated measurement variance analysis, and the significance level is P<.I set it to 05.There was no significant difference between the two groups in both obesity-related variables, but the amount of body fat (F=7.572, p<.05), body fat percentage (F=12.107, p<.01), WHR (F=8.848, p<.01), there was a significant decrease in the period. From the results, it can be interpreted that both device exercise methods are effective in variables related to obesity. Therefore, the two device exercise programs are thought to be a way for obese elderly women to safely reduce obesity management at home.

1. 연구 배경

급격한 고령화와 코로나 19로 주로 실내에서 생활을 하게 된 고령자들은 면역력 및 체력의 저하로 비만이 빠르게 진행되고 있다. 특히 여성의 기초대사율 감소는 폐경기를 지나 노년기로 진행되는 여성들의 성호르몬과 관련되어 [1] 난소의 기능이 급격히 떨어져 에스트로겐(estrogen) 부족으로 신체의 조직과 기능이 쇠약해지고 [2] 비만, 당뇨, 심장질환 등 노인질환이 가속화 된다. 이를 해결하기 위해 다양한 방법들이 제공되고 있는데, 지속적인 운동은 신체기능(physical function)향상을 가져오고 비만이 진행되는 속도와 양상을 긍정적으로 변화시킬 수 있는 좋은 방법으로 대두되고 있다 [3]. 최근 온라인 운동플랫폼 기반의 운동프로그램 사례가 다양하게 적용되고 있다 [4]. 대부분의 노인 운동프로그램은 노인정이나, 문화센터, 보건소 등의 오프라인 공간에서 이루어 지고 있어, 운동전문가와 참가자 간의 개인별 지도가 어려워 체력상태가 떨어져 있는 노인들의 개개인에게 효과적인 피드백을 제공하기 어렵다는 문제점이 있다. 이러한 문제를 보완하기 위해 여러가지 온라인 운동 플랫폼이 노인에게 적용되고 있지만 온라인 플랫폼간의 비교한 연구가 필요하다

따라서 본 연구에서는 태블릿 PC와 AR 안경형 기반의 운동프로그램을 비만 여성노인에게 적용하여 비만 관련 변인에 미치는 효과를 검증하고 비교 하고자 한다.

2. 연구 방법

연구대상

본 연구에서는 연구목적에 동의하고 신체활동설문지(PAR-Q) 에 이상이 없으며 [5] 의사소통인 가능한 65세 이상 비만여성노인(체지방률 30% 이상) 25명을 대상으로 하였다.

연구절차

태블릿 PC와 AR 안경 기반으로 한 운동프로그램을 영상 제작하여 각 가정에 있는 태블릿 PC군과 AR 안경군에게 12주간 주2회 (20분~40분) 점증적 단계로 적용하였다. 운동프로그램의 적용 전과 후에 시험후(증강현실 안경군 n=13, 태블릿 PC군 n=12)의 신체조성을 측정하고 결과를 도출하였다.

WebRTC 서버 운동플랫폼 개발

태블릿 PC와 AR 안경 기반 운동플랫폼은 Web RTC Server와 피험자를 위한 AR 안경, All in one PC 주요 기기로 구성하였다. 참가자를 위해 유선 케이블을 통해 스마트폰(LG V50S ThinQ, KOREA)에 연결된 AR 안경(Nreal Glasses, KOREA)을 활용하였다. AR 안경과 All in one PC에 비디오, 음성으로 유도된 운동프로그램 자료를 제공하였다.

운동강사는 All in one PC를 통해 동일한 온라인 운동플랫폼에 접속해 참가자 동작을 검색, 감지 및 측정하였다. 운동강사 PC는 3대의 모니터를 Video recording, Video Play and sharing, AR glasses & ALL in one PC Conference 각각의 용도에 맞도록 사용하였다. Video recording은 PC에서 출력되는 Hdmi 신호를 분배기를 통해서 2개에 신호로 나눴고, 분배기에 USB Capture(elgato HD60 S+)와 Monitor 2에 Hdmi 신호를 연결해 화면 캡쳐와 모니터 화면에 Hdmi 신호를 제공하였다. 캡쳐프로그램은 elgato에서 제공하는 Elgato 4K Capture Utility 1.7.1 for Windows를 사용해Monitor 2화면을 동영상으로 녹화하여 기록하였다. Video Play and sharing은 VLC 미디어 재생기를 통하여 사전에 전문가가 녹화한 비디오를 출력하고 해당화면을 운동플랫폼의 Screen sharing기능을 통해 AR reality glasses와 ALL in one PC에 실시간으로 전송하였다. 한편, 상황에 따라 전문가가 VLC의 비디오를 확대/축소 기능을 활용 피험자에게 중요한 운동지점을 자세히 교육하는데 사용되었다. 운동프로그램은 의자에 앉거나 서서 하는 유형으로 맨손과 저항밴드를 사용하여 근력과 유연성, 균형감각을 위한 운동프로그램으로 구성하였다 [4,6]. 제작된 영상 운동프로그램은 두 디바이스군 모두 동일하게 제공하였다. 운동 프로그램은 총 12주간, 주 2회, 20~40분 (1-4주 20분, 5-8주 30분, 9-12주 40분)을 점증적으로 시행하였다. 운동유형은 맨손으로 하는 등척성 운동을 시작으로, 적색 (5~8주), 녹색 (9~12주)의 탄성밴드를 이용해 강도를 단계별로 증가시켜 송출하였다. 운동프로그램을 진행하는 동안 전문가는 본인의 모니터로 각 대상자의 가정에 배치된 카메라를 통해 운동 강도(Borg RPE 운동자각도, 스마트 밴드 심박수)등을 모니터링하면서 실시간 지도하였다 (그림 1).

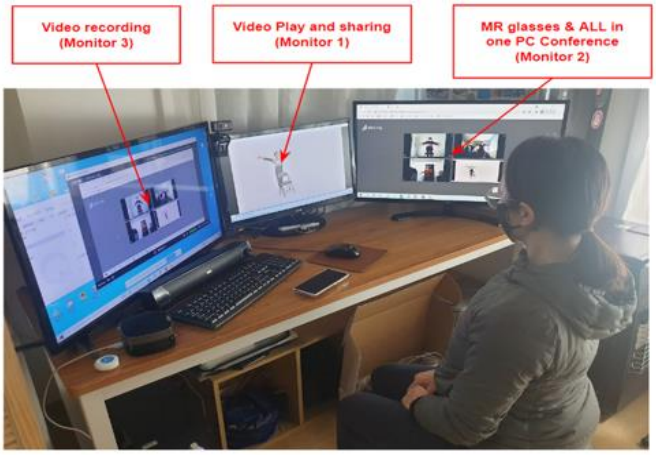


그림 1. 운동강사의 모니터링 및 실시간 피드백 제공 장면

측정도구

신체 조성검사는 생체 전기 임피던스 분석(InBody S610; InBody Co., Ltd., Seoul, South Korea)을 사용하여 측정하였다. 분석방법은 체지방과 골격근량의 백분율을 기준으로 평가되었고, 측정방법은 신장과 체중을 측정 후, 침대에 편안한 상태로 누워 앙와위 위치의 상지와 하지에 4개의 전극을 부착해 검사하였다.

자료분석

본 연구의 자료분석은 SAS 버전 9.4(SAS Institute Inc)를 사용하여 이원 반복측정 분산분석(two-way repeated measures ANOVA)으로 시행하였다. 모든 테스트의 유의수준은 $P<.05$으로 하였다.

3. 연구 결과

체지방량 (F=7.572, p=.012), 체지방률 (F=12.107, p=.002), WHR(Waist Hip Ratio) (F=8.848, p=.007) 모두 시간에 따른 유의한 차이가 있었다. 하지만 집단의 차이와 상호작용에는 유의한 차이가 없었다.

이 결과를 통해 두 운동 방법 모두 비만과 관련된 변인에 효과가 있는 것으로 해석할 수 있겠다. 아울러 이 펜데믹 시대에 비만 노인들이 가정에서 안전하게 비만체중을 감량 시킬 수 있는 방법으로 추천할 수 있을 것이라고 생각된다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2021년 대한민국 교육부와 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2021S1A5B5A16078226)

5.참고 문헌

[1] Aizawa, k., Iemitsu, M., Maeda, S., Jesmin, S., Otsuki, T., Mowa, C. N., Miyauchi, T., & Mesaki, N. (2007) “Expression of steroidogenic enzymes and synthesis of sex steroid hormones from DHEA in skeletal muscle of rats”. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab, vol. 292, pp. E577-E584.

[2] Ahn, Na-Young, Kim, Ki-Jin. (2018) “Effects of Elastic Band Resistance Exercise of Sexual Hormone, Dehydroepiandosterone-sulfate Concentration and Walking Ability in Elderly Women”. Journal of Coaching Development, 20(2), pp. 84-90.

[3] Schilke, J. M. (1991). Slowing the aging process with physical activity. J Gerontol Nurs. 17(6), 4-8.

[4] Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). Can J Sport Sci. 1992 Dec;17(4):338-45. PMID: 1330274.

[5] American College of Sports Medicine, Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 10thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.

[6] Hong J, Kong HJ, Yoon HJ. Web-Based Telepresence Exercise Program for Community-Dwelling Elderly Women With a High Risk of Falling: Randomized Controlled Trial. JMIR Mhealth Uhealth. 2018 May 28;6(5): e132. doi: 10.2196/mhealth.9563. PMID: 29807877; PMCID: PMC5996181.

P-096

응급의학에서 의용생체공학의 적용
: 기관 내 삽관 보조 실시간 이산화탄소 감지 스타일렛

주윤하[1*], 최동현[2], 김기홍[1&], 임혁제[1], 홍기정[1], 강현정[1], 문보현[1], 송경준[1], 이정찬[2, 3&]

서울대병원 응급의학과[1]

서울대학교 협동과정 바이오엔지니어링[2]

서울대학교 의과대학 의공학교실[3]

Application of biomedical engineering in emergency medicine
: Real-time CO2 Sensing Stylet Assisted Intubation

Yoon Ha Joo, PhD[1*], Dong Hyun Choi, MD[2], Ki Hong Kim, MD[1&], Hyouk Jae Lim, MD[1], Ki Jeong Hong, MD, PhD[1], Hyun Jeong Kang, MPH[1], Bo Hyeon Moon[1], Kyoung Jun Song, MD, PhD[1] and Jung Chan Lee, PhD[2, 3&]

Seoul National University Hospital Department of Emergency Medicine[1]

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine[2]

Biological Engineering, Seoul National University Medical Research Center[3]

[*]jyhyhj0124@gmail.com

Abstract

Introduction: Safe and prompt endotracheal intubation is crucial to prevent morbidity and mortality in patients requiring airway management. The aim of this pilot study was to test the effect of real-time carbon dioxide (CO2) sensing stylet assisted intubation compared with conventional intubation in porcine experiment. **Methods**: Thirty-four swine were assigned to either the intervention or control group in a 1:1 ratio. Real-time CO2 sensing stylet was manually manufactured and used for assisting intubation in the intervention group. Conventional intubation using direct laryngoscopy was performed in the control group. The primary outcome was total procedure time and the secondary outcome was first attempt success rate. Cumulative hazard curves were obtained by analyzing the total procedure time to successful intubation for each swine, and the log-rank test was used to compare between the two groups. **Results**: Compared to the control group, a trend of shorter total procedure time was observed in the intervention group (mean ± standard deviation, 59.8 ± 34.6 s vs. 92.2 ± 68.2 s; p-value=0.09). The cumulative hazard plot showed a consistent trend of shorter total procedure time in the intervention group compared to the control group (p-value=0.16). The first attempt success rate showed a higher trend (70.6% vs. 52.9%; p-value=0.29) in the intervention group. **Conclusions**: The real-time CO2 sensing stylet assisted endotracheal intubation has potential to reduce the time to successful intubation and improve first attempt success rate. Further simulation and clinical studies are required.

1. 연구 배경

기관 내 삽관 (endotracheal intubation)은 심정지 등으로 기도 유지가 필요한 환자의 생존에 매우 중요하다 [1]. 그러나 응급실에서 기관 내 삽관을 받은 환자는 합병증에 취약하다 [2]. 기관 내 삽관 첫 시도 실패는 기도 외상 및 심정지 등 하나 이상의 합병증이 발생할 확률이 6.4배 높았다 [3]. 이는 삽관이 성공할 때까지 지연된 시간동안 저산소증을 초래할 수 있기 때문이다 [4].

빠르고 성공적인 기관 내 삽관을 지원하기 위해 비디오 후두경 [5], 광섬유 삽관 [6] 등 다양한 방법들이 존재한다. 그러나 전반적인 삽관 성공률은 개선되지 않았다 [7, 8]. 또한, 상기 기술은 기도에 혈액이나 구토물이 있는 환자의 경우 성문을 시각화가 제한되어 효과가 감소한다 [3]

기관의 위치를 확인하는 방법 중 하나로 카프노그래피 (capnography) 가 있다 [9, 10]. 카프노그래피는 기도에서 방출되는 흡기말 이산화탄소 수준 (EtCO2)을 측정하여 기도 식도 여부를 확인한다. 기관 내관 끝에서 가스를 흡입하는 공기 펌프 (air pump), 이산화탄소 (carbon dioxide, CO_2) 농도를 감지하는 센서, 실시간 피드백을 제공하는 알람부로 구성된다.

선행연구에서는 토끼를 대상으로 카프노그래피 유도 삽관법을 사용한 결과 삽관 시간을 크게 단축했다 [11]. 그러나 토끼는 사람과 구조적으로 많은 차이가 있으므로 상기 연구 결과를 사람에게 적용하는 데에는 한계가 있다. 돼지는 인간과 구조적으로 많은 유사점을 공유하기 때문에 많은 연구에서 자주 사용된다 [12]. 이에 본 연구의 목적은 실시간 CO_2 유도 삽관을 위한 사용자 친화적인 장치를 개발하고 돼지에게 적용하여 기존 삽관과 비교하여 그 효과를 평가하는 것이다.

2. 연구 방법

실시간 CO_2 탐지 스타일렛 제작

중공 튜브, 공기 펌프, CO_2 센서 및 컨트롤러로 구성된 실시간 CO_2 감지 스타일렛을 위한 장치를 제작했다 (그림 1). 중공관은 기관내관을 지지하는 스타일렛 기능을 수행하며, 동시에 가스를 이동시키는 통로 기능을 수행했다. 중공관은 에어펌프(JT3404PM, JG, China)에 연결했다. 공기 펌프는 중공관 내부에 음압을 생성하여 기도 또는 식도에서 CO_2 센서 (CCS811 Air Quality Breakout, SparkFun Electronics®, Colorado, USA) 로 가스를 흡입했다. CO_2 센서가 측정한 CO_2농도를 컨트롤러(Arduino Mega 2560, Arduino, Italy)로 전송하면, 컨트롤러는 사용자에게 CO_2 분석 결과를 표시했다. 샘플링 속도는 1Hz이다.

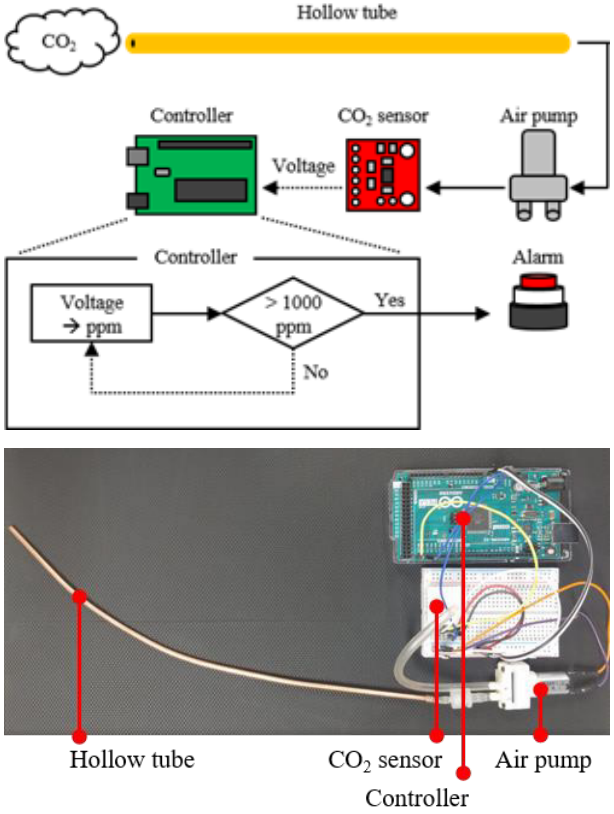


그림 1. 실시간 CO_2 탐지 스타일렛

동물실험 프로토콜

생후 약 3개월, 체중 41.5~58.5kg의 건강한 암컷 돼지 총 34마리를 대상으로 동물실험을 실시했다. 각각 17마리의 돼지를 실험군과 대조군 각각에 할당했다.

3. 연구 결과

실시간 CO_2 감지 탐침이 성문 근처 또는 기관에 접근하면 CO_2 농도가 급격히 증가했습니다. 성문에서 떨어진 CO_2 수준 (mean ± SD, 426.2 ± 26.5 ppm)과 비교하여 성문 근처 또는 기관 내부의 CO_2 농도 (mean ± SD, 2765.4 ± 1530.6 ppm)이 상당히 더 높았습니다 (p-value < 0.01) [그림 2].

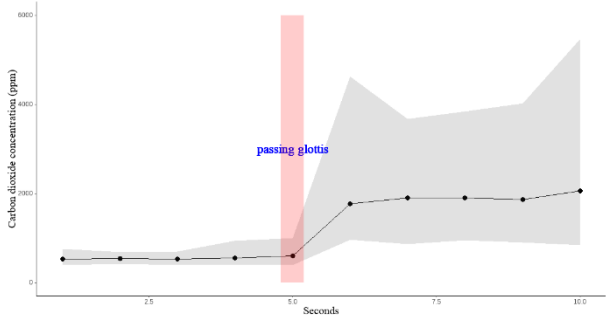


그림 2. 삽관 중 다양한 위치의 CO_2 농도

누적 위험도 또한 실시간 CO_2 감지 탐침을 이용한 삽관에서 총 시술 시간이 더 짧은 일관된 경향 (p-value = 0.16)을 보여주었습니다 [그림 3].

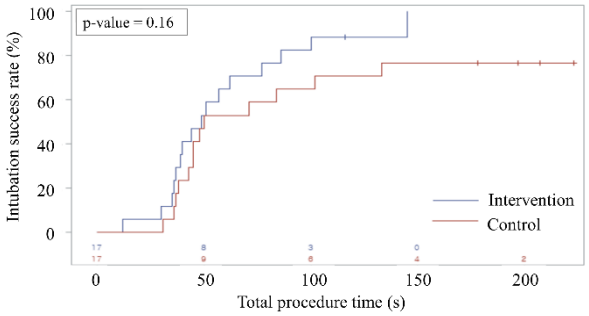


그림 3. 총 소요시간에 대한 누적 위험도

4. Acknowledgements

이 연구는 연구 병원의 동물 관리 및 사용 위원회 (20-0167)의 승인을 받았다.

5.참고 문헌

[1] A. M. Joffe, M. F. Aziz, K. L. Posner, L. V. Duggan, S. L. Mincer, and K. B. Domino, "Management of difficult tracheal intubation: A closed claims analysis," Anesthesiology, vol. 131, no. 4, pp. 818-829, Oct 2019.

[2] A. A. Matioc and G. Arndt, ""The critical airway"," Can J Anaesth, vol. 52, no. 9, pp. 993-5, Nov 2005.

[3] C. Hypes et al., "Failure to achieve first attempt success at intubation using video laryngoscopy is associated with increased complications," Intern Emerg Med, vol. 12, no. 8, pp. 1235-1243, Dec 2017.

[4] C. Frerk et al., "Difficult airway society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults," Br J Anaesth, vol. 115, no. 6, pp. 827-48, Dec 2015.

[5] L. C. Berkow, T. E. Morey, and F. Urdaneta, "The technology of video laryngoscopy," Anesth Analg, vol. 126, no. 5, pp. 1527-1534, May 2018.

[6] J. Wong, J. S. E. Lee, T. G. L. Wong, R. Iqbal, and P. Wong, "Fibreoptic intubation in airway management: A review article," Singapore Med J, vol. 60, no. 3, pp. 110-118, Mar 2019.

[7] S. Bhattacharjee, S. Maitra, and D. K. Baidya, "A comparison between video laryngoscopy and direct laryngoscopy for endotracheal intubation in the emergency department: A meta-analysis of randomized controlled trials," J Clin Anesth, vol. 47, pp. 21-26, Jun 2018.

[8] N. Arulkumaran, J. Lowe, R. Ions, M. Mendoza, V. Bennett, and M. W. Dunser, "Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for emergency orotracheal intubation outside the operating room: A systematic review and meta-analysis," Br J Anaesth, vol. 120, no. 4, pp. 712-724, Apr 2018.

[9] H. Aminiahidashti, S. Shafiee, A. Zamani Kiasari, and M. Sazgar, "Applications of end-tidal carbon dioxide (etco2) monitoring in emergency department; a narrative review," Emerg (Tehran), vol. 6, no. 1, p. e5, 2018.

[10] V. Pinskiy, N. Mori, S. Harsh, P. Dudhat, and G. Atlas, "Capnography-guided intubation," in Proceedings of the IEEE 32nd Annual Northeast Bioengineering Conference, 1-2 April 2006 2006, pp. 101-102.

[11] L. Y. Lee, D. Lee, H. Ryu, J. H. Han, J. Ko, and J. W. Tyler, "Capnography-guided endotracheal intubation as an alternative to existing intubation methods in rabbits," J Am Assoc Lab Anim Sci, vol. 58, no. 2, pp. 240-245, Mar 1 2019.

[12] E. Kobayashi, S. Hishikawa, T. Teratani, and A. T. Lefor, "The pig as a model for translational research: Overview of porcine animal models at jichi medical university," Transplantation Research, vol. 1, no. 1, p. 8, 2012/08/16 2012.

P-097

인공지능(AI) 기반 낙상 고위험군 예측 시스템의 사용성 향상을 위한 UX 디자인 연구

정서이[1,2], 윤개리[2], 최연진[2], 천다희[2], 신지은[3], 조은주[3], 민상일[3,4], 공현중[2,5,6*]
서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[1], 서울대학교병원 융합의학과[2], 서울대학교병원 QPS센터[3], 서울대학교병원 외과[4], 서울대학교 의료빅테이터연구센터[5], 서울대학교 의과대학 의공학교실[6]

Design study for improving the usability of Artificial Intelligence based High-risk fall group prediction system

Seoi Jeong[1,2], Gery Yun[2], Yeonjin Choi[2], Dahui Cheon[2], Ji Eun Sin[3], Eun joo Jo[3], Sang-II Min[3,4], Hyoun-Joong Kong[2,5,6]
[1]Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Korea
[2]Transdisciplinary Department of Medicine and Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
[3]Department of QPS, Seoul National University Hospital, Korea
[4]Department of Surgery, Seoul National University Hospital, Korea
[5]Medical Big Data Research Center, Seoul National University College of Medicine
[6]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine
[*]gongcop7@snu.ac.kr

Abstract

Fall accidents in hospitals also affect the recovery and prognosis of patients in the process of treating diseases. The clinical decision support system (CDSS) refers to the help of medical staff in the overall medical process based on clinical information obtained from patients. Therefore, mediating fall accidents not only improves the quality of medical services but also reduces the working load of medical medical specialist. In this study, a fall intervention CDSS was developed and evaluated through GUI(Graphic User Interface) design considering user convenience, and the system was proved effective.

1. 연구 배경

원내 낙상 안전사고는 질병의 치료 과정에서 환자의 회복과 예후에도 영향을 미치며 이를 예방할 때 전반적인 입원 생활의 질을 높이면서 비용을 크게 절감할 수 있다. 이를 중재하기 위해서 국내외 종합병원에서 낙상의 위험요인과 관련한 연구가 활발히 진행되고 있으며[1], 낙상 위험 평가도구의 낙상 예측도는 의료환경과 대상자의 특성에 따라 매우 다르므로 이를 고려하여 도구 선택에 신중을 기할 필요가 있으며[2] 국내 상급종합병원 입원환자에게 보다 적합한 낙상 위험 평가도구를 개발하기 위해서는 낙상의 위험요인을 면밀히 확인해 볼 필요가 있다.

낙상 위험요인을 활용하여 개발된 임상의사결정지원시스템 (Clinical Decision Support System, CDSS, 이후 CDSS)의 대표 사례로는 Fall TIPS (Translating Interventions for Patient Safety)[3]가 있으며, 이는 의료진의 업무 수행과 환자 안전성을 향상시켰다[4]. 그러나 간호사의 업무 부담을 경감시키는 것에 한계가 있으며, 간호사의 판단에 따라 동일한 환자의 낙상 위험도가 달라질 가능성이 있다.

본 연구는 서울대학교병원에서 발생하는 입원환자의 낙상을 예방하기 위해 임상 자료를 활용하여 낙상 고위험군을 예측하는 인공지능 (Artificial Intelligence, AI) 모델을 개발하고, CDSS 개발 시 양질의 의료 서비스 제공과 업무 효율 증대에 직접적으로 영향을 미치는 실제 적용 상황 및 환경과 사용자 편의성 등의 다각적인 요소를 고려한 GUI(Graphic User Interface, 이후 GUI) 설계를 통해 사용성 향상을 입증하고자 한다.

2. 연구 방법

GUI 디자인 관련 문헌 연구를 통해 CDSS 의 특성을 고려하여 사용성에 영향을 미칠 핵심적인 GUI 디자인 구성 요소와 사용성 평가도구를 도출하였다.

CDSS GUI 디자인 구성요소로 색, 레이아웃, 타이포그래피, 그래픽을 고안하였으며[5,6,7], 사용성 평가도구로는 사용자로 하여금 피로도를 낮추게 하는 디자인의 일관성, 정보를 가시적으로 쉽게 구분할 수 있는 인지 용이성, 개발 모델 전체 배색의 조화를 검토할 수 있는 심미성을 고려하였다. 본 연구에서는 낙상 고위험군 예측 개발 모델 사용 소요 시간 단축을 위한 효율성과 간결성으로 디자인의 방향성을 제시하였다.

CDSS 에 활용된 인공지능(Artificial Intelligence) 모델은 문헌 고찰 및 의료 현장 전문가의 의견을 통해 낙상 관련 독립변수 49 개 선정하였으며, 그중 변수에서 중요도를 고려한 독립 변수 16 종으로 학습한 7 종의 모델 중 XGBoost 기반 예측 모델을 활용하였다.

실험설계 시 연구 결과의 타당도를 위해 일반인 사용자를 대상으로 실험군과 대조군 집단을 무작위로 추출했으며, 정량적인 사용 소요 시간을 평가하기 위하여 실험군과 대조군이 일관된 실험 환경에서 동일한 값을 기재하도록 설계하였다. 이때 대조군으로는 기능 중심 디자인(Feature Centered Design) 기반 CDSS 를 이용하였으며, 실험군은 사용자 중심 디자인(User Centered Design) 기반 CDSS 를 사용함으로써 GUI 설계에 따른 두 시스템 사용성의 차이를 비교·분석하였다.

일차평가변수(Primary endpoint)는 결과 도출까지 소요되는 시스템 이용 시간으로 설정하였다. 이후 대조군과 실험군 차이를 보고자 통계적 검정으로 독립표본 t-test 를 진행하였다.

앞서 선정한 GUI 디자인 구성 요소, 사용성 평가 도구를 기반으로 개발된 두 시스템의 이용 소요 시간의 측정과 사용성에 관한 설문지 기반 평가를 실시하여 비교 분석을 진행하였다.

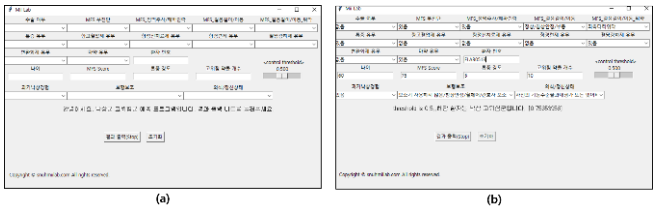


그림 1. 기능 중심 디자인. (a) 기본 창, (b) 결과 창

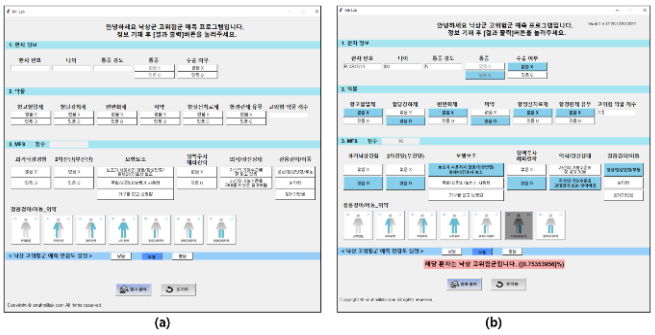


그림 2. 사용자 중심 디자인. (a) 기본 창, (b) 결과 창

3. 연구 결과

본 연구에서 소요 시간 결과는 그림 3.과 같으며, 평균과 표준편차는 88 ± 19.12 초, 69.2 ± 11.14 초였다. 통계 검정을 통해, p-value 0.00555 이었다. p-value 가 0.1 미만으로 귀무가설을 기각하여. 예측 결과 도출 시간을 통계적으로 유의미하게 감소시켰다.

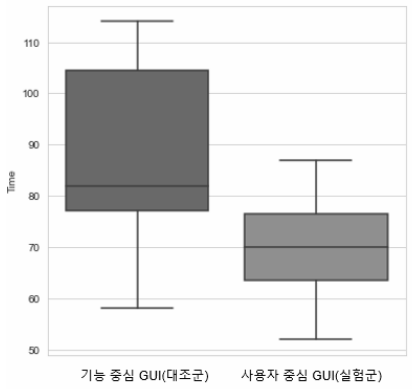


그림 3. CDSS 이용시간 결과

또한 그림 4.와 같이 디자인 평가요인별 결과를 도출하였다. 해당 사용성 평가를 통해 기능 중심 디자인보다 사용자 중심 디자인을 사용한 군이 사용자 모든 항목에서 만족도가 높게 나타났다.

GUI 구성요소 중 타이포그래피의 경우, 비교적 큰 차이를 보이고 있으며 이는 CDSS 가 환자 의료 정보를 다루어 텍스트의 가독성이 중요하게 작용했음을 나타낸다고 볼 수 있다.

색의 경우, 비교적 큰 격차를 보이지 않는 것을 확인할 수 있었다. 이는 CDSS 가 정보 기반의 간호 중재를 제공하는 의사결정의 보조가 주기능이기 때문에 색채 감성의 영향이 다소 적은 본 시스템의 특성상 큰 차이를 발생시키지 않는 것으로 사료된다. GUI 구성요소 중 타이포그래피의 경우, 비교적 큰 차이를 보이고 있으며 이는 CDSS 가 환자 의료 정보를 다루어 가독성이 중요하게 작용했음을 나타낸다고 볼 수 있다.

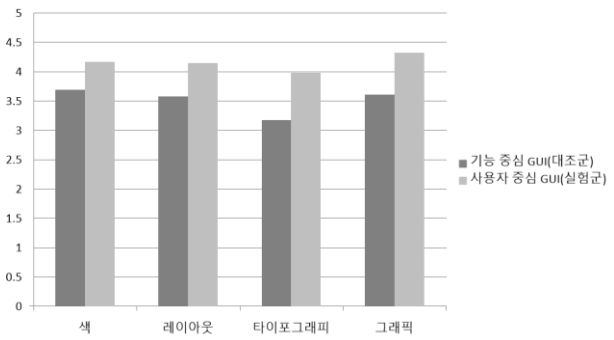


그림 4. CDSS GUI 디자인 평가요인별 결과

본 연구에서는 낙상 고위험군 예측 및 예방 CDSS 의 GUI 설계 방식에 대한 정량적 평가를 통해 사용성 향상을 위한 디자인 요소들을 도출 및 입증하였다. 그러나 실제 이용자인 의료진을 대상으로 실제 의료 환경에서의 GUI 디자인에 대한 사용성을 검증하는 후속 연구가 필요하다.

본 연구에서는 최적의 낙상 위험군 예측 모델 시스템 디자인 가이드라인을 제안함으로써 환자 대상 근거 기반의 맞춤형 간호 서비스 제공을 용이하게 하고 간호의 질과 업무 효율 향상을 통해 궁극적으로 낙상 중재 효과를 극대화할 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

.

5.참고 문헌

[1] Lee, J. E., & Stokic, D. S. (2008). Risk factors for falls during inpatient rehabilitation. American journal of physical medicine & rehabilitation, 87(5), 341-353.

[2] Nunan, S., Brown Wilson, C., Henwood, T., & Parker, D. (2018). Fall risk assessment tools for use among older adults in long-term care settings: A systematic review of the literature. Australasian journal on ageing, 37(1), 23-33.

[3] Chaudhry, B., Wang, J., Wu, S., Maglione, M., Mojica, W., Roth, E., . . . Shekelle, P. G. (2006). Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. Ann Intern Med, 144(10), 742-752.

[4] Carroll, D. L., Dykes, P. C., & Hurley, A. C. (2012). An electronic fall prevention toolkit: effect on documentation quality. J Nursing research, 61(4), 309-313.

[5] 추영지. (2007). 사용성 향상을 위한 그래픽 유저 인터페이스(GUI) 디자인에 관한 연구. 홍익대학교 대학원, 37.

[6] 윤양선. 사용성 향상을 위한 국내 배달 애플리케이션의 GUI 디자인연구. 서울과학기술대학교 디자인학석사논문.

[7] 우빙. (2015). 모바일 헬스케어 애플리케이션의 사용성 향상을위한 연구. 중앙대학교 석사학위논문.

P-098

저전력 NPU를 활용한 단일채널 뇌파 기반 온디바이스 실시간 수면단계분류

박건도[1*], 최유림[1], 홍주표[1], 윤원혁[2], 신현우[3,4,5], 김형신[1]

서울대학교 데이터사이언스대학원[1], 주식회사 아워랩[2]

서울대학교 의과대학 상기도 폐쇄 질환 연구실[3]

서울대학교 대학원 의과학과[4], 서울대학교병원 이비인후과[5]

*gundo0102@snu.ac.kr

On-device Real-time Sleep Stage Classification with Single Channel EEG using Low-power NPU

Keondo Park[1*], Yourim Choi[1], Joopyo Hong[1], Wonhyuck Yoon[2], Hyun-Woo Shin[3,4,5], Hyungsin Kim[1]

Graduate School of Data Science, Seoul National University Graduate School, Seoul, Republic of Korea[1]

OUaR LaB, Inc, Seoul, Republic of Korea[2]

Obstructive Upper Airway Research (OUaR) Laboratory, Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea[3]

Seoul National University Graduate School, Department of Biomedical Sciences, Seoul, Republic of Korea[4]

Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery[5]

*gundo0102@snu.ac.kr

Abstract

The sleep stage classification is the most basic step in the diagnosis/treatment/research of all sleep disorders. However, conventional polysomnography (PSG) causes inconvenience to the patient and incurs a lot of cost. To tackle challenges, we propose a model that can classify sleep stages based on a single EEG, and make the model lightweight through quantization so that inference could be performed on Google Coral EdgeTPU, a low-power neural processing unit (NPU). The proposed model achieved weighted F-score of 76.6% before quantization on the test data, and weighted F-score is still maintained at 76.1% even after quantization. Whilst keeping high accuracy, sleep stage classification of a single epoch data (30 Seconds) can be performed within 15 ms when quantized model is run on Coral EdgeTPU is used.

1. 연구 배경

수면단계분류는 모든 수면질환의 진단/치료/연구에 있어서 가장 기본이 되며 이를 위해서는 수면다원검사(Polysomnography, PSG)를 거쳐야 한다. 그렇지만 기존의 수면다원검사는 심전도, 뇌파, 호흡, 안전도, 근전도 등의 다양한 생체신호를 기반으로 하는 특성상 검사시 여러 센서를 부착해야 하므로 환자에게 불편을 초래하여 검사가 제대로 수행되지 않을 가능성이 있을 뿐더러, 오랜 시간이 소요되고 많은 비용이 요구된다.

이를 극복하기 위해 본 연구에서는 단일채널 뇌파(EEG) 데이터만을 이용하여 정확한 수면단계 분류가 가능한 딥러닝 모델을 개발한다. 기존 연구에서 [1], [2] ResNet34 또는 Transformer 기반의 모델을 활용하여 단일 뇌파 기반의 수면단계분류를 수행하였으나, 모델의 계산량 및 메모리 부하가 크고, 온디바이스 시스템에서 활용은 불가능하다. 반면 본 연구에서는 모델을 경량화하여 저전력 엣지 기기에서 직접 실행하도록 하여, 실시간 수면단계분류가 가능한 온디바이스 시스템을 개발한다. 상기 온디바이스 수면단계분류 시스템과 실시간 도출된 수면단계정보는 추후 의료기관이나 가정 등 분야에서 응용이 가능하다. 본 연구의 전반적인 흐름도 및 특징, 활용예시는 그림1에 요약되어 있다.

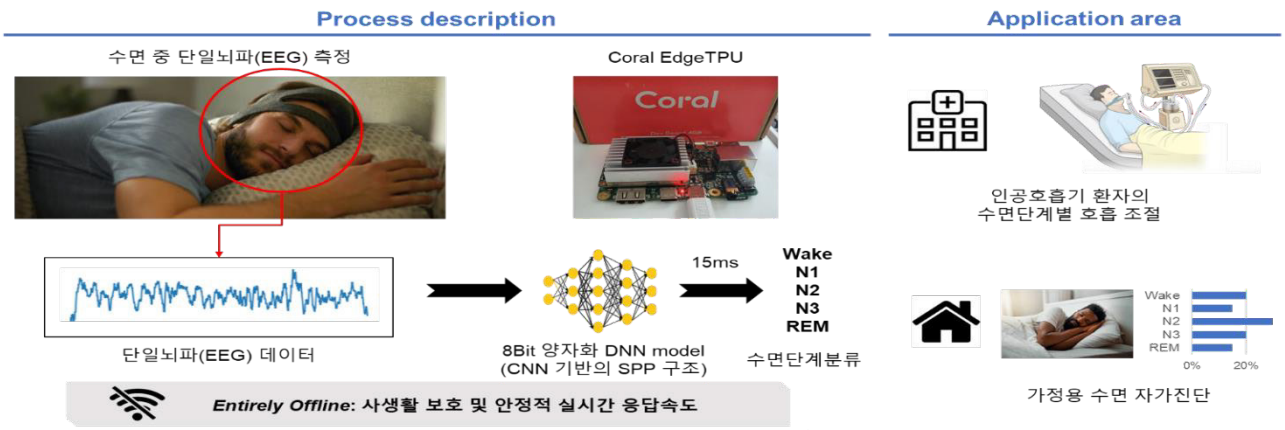


그림 1. 전체 프로세스 흐름도 및 활용 예시

2.연구 방법

본 연구에서 뇌파 데이터는 200Hz단위로 C3-A2 채널에서 측정되었으며 모델에 입력되기 전 Notch filtering(50/60Hz), Butterworth Bandpass filtering, 정규스케일링을 수행하였다. 수면단계는 30초 단위를 1 Epoch으로 구분하며 각 Epoch 단위로 Wake/N1/N2/N3/REM의 5단계로 구분하였다. 일반 수면다원검사(PSG) 데이터 5,471건을 70:30의 비율로 나누어 3,829건을 학습에, 1,642건을 테스트에 이용하였다. 전체 데이터에 대한 각 수면단계별 분포는 그림 2에 표현되어 있다.

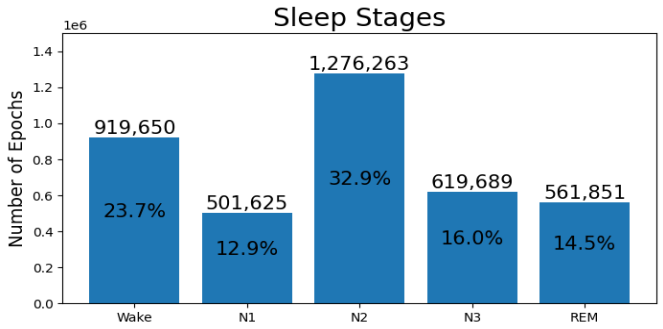


그림 2. 전체 데이터에 대한 수면단계별 분포

모델의 경우, ResNet14 [3] 을 기본 구조로 하였으나, 각 수면단계별로 뇌파의 주된 파장에 차이가 있다는 점에 착안하여 다양한 Field-of-view에 반응하는 Branch를 가지는 구조인 SPP (Spatial Pyramid Pooling)를 [4] 활용한 점이 주된 특징이다. 본 연구에서는 총 8개의 서로다른 Pool size를 갖는 MaxPooling layer를 이용하여 SPP 구조를 구현하였다. 모델의 전체 파라미터 수는 3,337,221개로 저전력 엣지 장비에서도 충분히 작동할 수 있는 규모이다. 모델의 전체 구조는 표1에 제시하였다.

모델은 Tensorflow 프레임워크로 작성되었으며 학습시에는 CrossEntropyLoss 및 Adam optimizer가 이용되었다. 학습은 RTX 3090 GPU를 활용하여 50 Epoch동안 수행되었으며, 약 70시간이 소요되었다. 학습된 모델은 Quantization-aware-training을 거쳐 [5] 8Bit 정수 정밀도로 양자화(Quantization)하였으며, 최종적으로 인공지능반도체(NPU)인 Google Coral EdgeTPU에서 고속실행가능하도록 변환하였다.

Layer 구분	Input Channel	Output Channel	Number of Parameters
Conv1 ~ 3	1	64	31,680
SPP (MaxPool * 8 – Concatenate)	64	512	4,416
Conv4 ~ 6	512	256	1,314,560
Conv7 ~ 9	256	256	986,880
Conv10 ~ 12	256	256	986,880
Fully Connected	2560	5	12,805
Total Parameters			**3,337,221**

표 1. 모델 구조 요약

3. 연구 결과

테스트 데이터에 대해서 모델은 76.6%의 Weighted F1-Score 및 76.8%의 정확도(accuracy)를 달성하였다. Wake/N1/N2/N3/REM 각 수면단계에 대한 F1-Score는 84.3%/53.2%/78.3%/80.1%/77.4%를 달성하였다. 각 수면단계에 대한 Precision/Recall은 표 2에 요약되어 있다. 8Bit 정수 양자화 수행 후 모델의 Weighted F1-Score는 75.8%, 정확도는 75.7%, 각 수면단계에 대한 F1-Score는 83.2%/55.4%/77.8%/80.1%/73.0%를 달성하였다. 양자화된 모델을 Coral EdgeTPU를 활용하여 수면단계분류를 수행하였을 때 1 Epoch에 대한 분류를 완료하는데에 15ms가 소요되어 실시간 수면단계 분류가 가능하다.

	Stage	Ground Truth				
		Wake	N1	N2	N3	REM
Prediction	Wake	82.1%	7.8%	4.1%	0.7%	5.3%
	N1	12.3%	56.9%	20.6%	1.0%	9.3%
	N2	2.0%	9.2%	77.9%	8.4%	2.6%
	N3	0.5%	1.4%	17.6%	80.0%	0.5%
	REM	7.2%	8.9%	5.7%	0.5%	77.7%
	Stage	Ground Truth				
		Wake	N1	N2	N3	REM
Prediction	Wake	86.6%	15.0%	3.1%	1.0%	9.2%
	N1	6.0%	49.9%	7.2%	0.7%	7.3%
	N2	2.7%	23.5%	78.7%	17.6%	5.9%
	N3	0.3%	1.7%	8.5%	80.3%	0.5%
	REM	4.4%	9.8%	2.5%	0.4%	77.1%

표 2. 수면단계별 Precision(위), Recall(아래) 측정 결과

4. 결론

본 연구에서는 단일채널 뇌파 데이터를 활용하여 수면단계분류를 수행하는 모델을 개발하여 Weighted F-score 76.6%를 달성하였다. 나아가 양자화를 통해 모델을 경량화하고, Google Coral EdgeTPU에서 실시간 추론이 가능하도록 모델을 변환하였으며 이때에도 Weighted F-score 75.8%를 유지하였다. 이를 통해 저전력 온디바이스 환경에서 30초 단위 1 Epoch에 대한 수면단계를 15ms에 분류할 수 있게 되었으며, 앞으로 다양한 응용이 가능할 것으로 기대한다. 추가로, 향후 인공지능 반도체의 발전에 따라 더욱 효과적인 구조의(Atrous Convolution, Attention 등) 모델을 개발하고 활용할 수 있을 것으로 기대한다.

5. Acknowledgements

이 연구에서는 한국정보화진흥원(NIA)에서 주관한 2020년 인공지능 학습용 데이터 구축사업의 일환으로 수집된 수면질 데이터셋을 사용하였음. This work was supported by Create-Pioneering Researchers Program through Seoul National University.

6. 참고 문헌

[1] Qu, Wei, Zhiyong Wang, Hong Hong, Zheru Chi, David Dagan Feng, Ron Grunstein, and Christopher Gordon. "A residual based attention model for eeg based sleep staging." IEEE journal of biomedical and health informatics 24, no. 10 (2020): 2833-2843.

[2] Humayun, Ahmed Imtiaz, Asif Shahriyar Sushmit, Taufiq Hasan, and Mohammed Imamul Hassan Bhuiyan. "End-to-end sleep staging with raw single channel EEG using deep residual convnets." In 2019 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI), pp. 1-5. IEEE, 2019.

[3] He, Kaiming, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren, and Jian Sun. "Deep residual learning for image recognition." In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, pp. 770-778. 2016.

[4] He, Kaiming, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren, and Jian Sun. "Spatial pyramid pooling in deep convolutional networks for visual recognition." IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence 37, no. 9 (2015): 1904-1916.

[5] Jacob, Benoit, Skirmantas Kligys, Bo Chen, Menglong Zhu, Matthew Tang, Andrew Howard, Hartwig Adam, and Dmitry Kalenichenko. "Quantization and training of neural networks for efficient integer-arithmetic-only inference." In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, pp. 2704-2713. 2018.

P-099

예측식을 활용한 체성분 변화가 40세 이상 한국인의 우울증 발생 위험에 미치는 영향

김성민[1*], 박상민[1, 2]

서울대학교 대학원 의과학과[1]

서울대학교 의과대학/서울대학교병원 가정의학교실/가정의학과[2]

The effect of changes in predicted body composition on the risk of depression in Korean adults aged ≥ 40 years

Sung Min Kim[1*], Sang Min Park[1, 2]

[1]Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Graduate School, Seoul, South Korea

[2]Department of Family Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital

[*]ksm9929@snu.ac.kr

Abstract

According to recent studies, a healthy body composition lowers the risk of serious depressive disorder. However, the effect of changes in body composition over time on the risk of depression is still unknown. This research aimed to find out associations between change in predicted body composition (Lean body mass index; LBMI, Appendicular skeletal muscle mass index; ASMI, and Body fat mass index; BFMI) and 8-year incidence of depression among Korean adults. A total of 9,179,824 participants without depression and had two health screenings data during 2009-2010 and 2011-2012 were selected from the Korean National Health Insurance Service-National Health Information Database (NHIS-NHID). Using validated prediction equations, the changes in predicted body composition were calculated. We used Cox proportional hazards regression to get adjusted hazards ratios (aHRs) and 95% confidence intervals (CIs) for the associations between changes in predicted body composition and the risk of depression. The results showed increased pLBMI and pASMI or decreased predicted pBFMI were in the association with a lower risk of depression. Decreased pLBMI and pASMI or increased pBFMI were in the association with a higher risk of depression.

1. 연구 배경

최근, 산업화된 환경의 영향으로 비만의 유병률이 증가하고 있어 전세계적인 질병 부담이 되고 있다 [1]. 또한, 전세계적으로 2억 6천만명 이상의 사람들이 우울증에 시달리고 있어 큰 건강 문제가 되고 있다 [2]. 이전 연구에 따르면, 복부 내장지방 조직의 과도한 축적의 변화와 우울 증상의 연관성이 알려진 바 있다 [3]. 그리고 비만과 우울증이 종종 동반 이환될 수 있고, 서로의 관계가 양방향적일 수 있다는 연구 결과 역시 제시되었다 [4].

근력은 우울증과 서로 부적인 관련성을 보여주는 것으로 알려져 있으며 [5], 특히 근감소증의 경우 우울증과 연관성이 있음이 밝혀진 바 있다 [6].

체중 변화와 정신건강의 관련성에 대해서도 여러 연구들이 진행된 바 있다. 그러나, 그 관계는 일관되지 못한 경향성을 보인다. 한 연구에서는 비만이며 우울 증상을 갖고 있는 사람의 체중 감소가 기분을 환기시킨다는 연구 [7]가 있는 반면, 다른 연구에서는 불안과 기분 장애 및 BMI의 변화 사이의 양방향 연관성은 나타나지 않는다고 하였다 [8].

하지만, BMI는 지방과 근육의 합이기 때문에 각 체성분의 건강 영향을 자세히 분석하기에는 어려움이 있기에, 단순 체중 변화가 아닌 각 체성분의 변화가 우울증에 미치는 영향에 대한 연구가 필요하다. 그리고 대부분의 관련 이전 연구들은 체성분 수집 시 인체측정변수만을 사용하였다 [9, 10]. 하지만, 인체측정변수는 대규모 코호트에서 확보하기에 비용과 시간이 매우 많이 들어 효율적이지 않다. 이전 연구에서 우리는 대규모 역학 연구에 사용할 수 있는 매우 신뢰할 수 있는 체성분 예측 방정식을 개발하였으며 [11], 이 예측 방정식을 사용하여 예측된 체성분의 변화와 우울증 위험 간의 연관성을 조사하는 것을 목표로 하였다.

2. 연구 방법

연구 모집단은 2002년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 기록된 국민건강보험 데이터베이스 (National Health Insurance Service-National Health Information Database)에서 추출하였다. 2009년부터 2010년 사이에 첫 번째 국가건강검진을 받고, 2011년부터 2012년 사이에 두 번째 국가건강검진을 받은 40세 이상 성인을 대상으로, ICD-10 코드 (10차 개정판)에 의해 추적관찰 시작일 (2013년 1월 1일) 이전에 우울증 진단 (ICD-10: F32, F33)을 받은 사람과 사망자, 공변량 데이터 누락자 등을 제외한 결과, 총 9,179,824명의 사람들이 최종 연구 대상자로 선정되었다.

본 연구에서는 이전 연구 [11]에서 개발 및 검증된 인체측정학적 예측 방정식을 활용하여 첫 번째 건강검진과 두 번째 건강검진 데이터를 기반으로 각 건강검진 시기의 predicted lean body mass index (pLBMI)와 predicted appendicular skeletal muscle mass index (pASMI), predicted body fat mass index (pBFMI)를 계산하였다. 그리고 그의 차를 계산하여 체성분의 변화를 노출변수로 하였다. 그리고 결과변수는 우울증으로 선정하였으며, 조작적 정의는 ICD-10 코드 (F32, F33) 및 항우울증 약제를 처방받은 경우로 하였다.

Table 1. Hazard ratios and 95% confidence intervals of depression per 1 kg/m^2 increase in change in predicted lean body mass index, appendicular skeletal muscle mass index, and body fat mass index stratified by the baseline weight status.

Baseline Weight Status	Subtotal (N)	Events (n)	Lean body mass index	Appendicular skeletal muscle mass index	Body fat mass index
Men					
Depression					
Overall	4,793,092	251,854	0.90 (0.89-0.91)***	0.87 (0.85-0.88)***	1.11 (1.10-1.13)***
Normal (BMI 18.5–22.9)	1,559,914	89,477	0.91 (0.90-0.94)***	0.88 (0.85-0.91)***	1.09 (1.07-1.12)***
Overweight (BMI 23–24.9)	1,363,817	71,598	0.91 (0.88-0.93)***	0.88 (0.84-0.91)***	1.11 (1.08-1.13)***
Obese (BMI≥25)	1,869,361	90,779	0.89 (0.87-0.91)***	0.86 (0.83-0.89)***	1.13 (1.10-1.15)***
Women					
Depression					
Overall	4,386,732	397,866	0.90 (0.88-0.92)***	0.97 (0.95-0.99)**	1.11 (1.08-1.13)***
Normal (BMI 18.5–22.9)	1,925,796	158,143	0.89 (0.86-0.92)***	0.97 (0.93-1.00)	1.11 (1.07-1.16)***
Overweight (BMI 23–24.9)	1,091,417	102,177	0.89 (0.85-0.93)***	0.96 (0.92-0.99)*	1.13 (1.08-1.18)***
Obese (BMI≥25)	1,369,519	137,546	0.92 (0.89-0.95)***	0.98 (0.95-1.10)	1.09 (1.05-1.12)***

aHRs (95 % CI) were calculated by Cox hazards regression analysis after adjusting for baseline each predictor, age, household income, baseline and secondary BMI, physical activity, smoking status, alcohol intake, systolic blood pressure, fasting serum glucose, total cholesterol, and Charlson comorbidity index.
BMI Body mass index; *N*, *n* the number of people; *aHR* Adjusted hazard ratio;
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Cox 비례 위험 회귀 모형을 사용하여 각 예측 변수(pLBMI, pASMI 및 pBFMI)의 변화가 우울증에 미치는 영향에 대한 위험 비율 (Hazard ratio; HR) 및 95% 신뢰 구간 (95% confidential interval; CI)을 얻고자 하였다.

이 모형에 연령, 소득, BMI, 신체활동, 흡연 상태, 알코올 섭취, 수축기 혈압, 공복혈당, 총 콜레스테롤 및 Charlson 동반질환지수 및 baseline LBMI, ASMI, BFMI를 보정하여 2013년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 우울증 발생에 대해 추적관찰을 수행하였다.

3. 연구 결과

데이터 분석 결과, pLBMI 및 pASMI가 1kg/m^2 증가할 때마다 남성 [aHR 0.90 (95% CI; 0.89-0.91) for pLBMI, 0.87 (0.85-0.88) for pASMI] 및 여성 [0.90 (0.88-0.92) for pLBMI, 0.97 (0.95-0.99) for pASMI]에서 우울증의 발생 위험이 감소하였다. 그에 반해, pBFMI가 1kg/m^2 증가할 때마다 남성 [1.11 (1.10-1.13)]과 여성 [1.11 (1.08-1.13)]에서 우울증 위험이 증가하였다. 이는 각각의 baseline BMI를 기준으로 층화하였을 때도 유사한 경향성을 보여주었다. 이러한 결과는 체지방량의 감소와 근육량의 증가가 우울증 발생 위험을 줄이는 데 도움이 될 수 있다는 것을 보여준다.

4. Ackowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2021R1F1A1063346).

5. 참고 문헌

[1] Dai, H., Alsalhe, T. A., Chalghaf, N., Riccò, M., Bragazzi, N. L., & Wu, J. (2020). The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990–2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study. PLoS medicine, 17(7), e1003198. 10.1371/journal.pmed.1003198.

[2] T. Vos, A.A. Abajobir, K.H. Abate, C. Abbafati, K.M. Abbas, F. Abd-Allah, R.S. Abdulkader, A.M. Abdulle, T.A. Abebo, S.F. Abera. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet, 390 (10100) (2017), pp. 1211-1259

[3] Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT, Newman AB, Satterfield S, Simonsick EM, Yaffe K, Harris TB, Penninx BW. Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. Arch Gen Psychiatry. 2008 Dec;65(12):1386-93. doi: 10.1001/archpsyc.65.12.1386. PMID: 19047525; PMCID: PMC3285453.

[4] Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry. 2010 Mar;67(3):220-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2. PMID: 20194822.

[5] Marques A, Gomez-Baya D, Peralta M, Frasquilho D, Santos T, Martins J, Ferrari G, Gaspar de Matos M. The Effect of Muscular Strength on Depression Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 6;17(16):5674. doi: 10.3390/ijerph17165674. PMID: 32781526; PMCID: PMC7460504.

[6] Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Is sarcopenia associated with depression? A systematic review and meta-analysis of observational studies. Age Ageing. 2017 Sep 1;46(5):738-746. doi: 10.1093/ageing/afx094. PMID: 28633395.

[7] Fuller NR, Burns J, Sainsbury A, Horsfield S, da Luz F, Zhang S, Denyer G, Markovic TP, Caterson ID. Examining the association between depression and obesity during a weight management programme. Clin Obes. 2017 Dec;7(6):354-359. doi: 10.1111/cob.12208. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28801940.

[8] Sahle BW, Breslin M, Sanderson K, Patton G, Dwyer T, Venn A, Gall S. Association between depression, anxiety and weight change in young adults. BMC Psychiatry. 2019 Dec 16;19(1):398. doi: 10.1186/s12888-019-2385-z. PMID: 31842829; PMCID: PMC6916239.

[9] Guedes EP, Madeira E, Mafort TT, Madeira M, Moreira RO, Mendonça LM, Godoy-Matos AF, Lopes AJ, Farias ML. Body composition and depressive/anxiety symptoms in overweight and obese individuals with metabolic syndrome. Diabetol Metab Syndr. 2013 Dec 23;5(1):82. doi: 10.1186/1758-5996-5-82. PMID: 24364839; PMCID: PMC3913787.

[10] Cameron N, Godino JG, Skipper T, Dillon L, Waalen J, Hill L, Patrick K. Associations between reliable changes in depression and changes in BMI, total body fatness and visceral adiposity during a 12-month weight loss trial. Int J Obes (Lond). 2019 Sep;43(9):1859-1862. doi: 10.1038/s41366-018-0272-1. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30538278; PMCID: PMC6559873.

[11] Lee G, Chang J, Hwang SS, Son JS, Park SM. Development and validation of prediction equations for the assessment of muscle or fat mass using anthropometric measurements, serum creatinine level, and lifestyle factors among Korean adults. Nutr Res Pract. 2021;15:95-105. doi: 10.4162/nrp.2021.15.1.95

P-100

수면의 시간 및 질에 변화에 따른 사지근육량과 지방량의 변화에 관한 연구

송지훈[1*], 박상민[1,2]

서울대학교 의과대학 의과학과[1]

서울대학병원 가정의학과[2]

Effect of change in sleeping pattern on skeletal muscle and fat mass : a retrospective cohort study among Korean adults

Jihun Song[1,*], Sang Min Park[1,2]

[1]Department of Biomedical Sciences, Graduate School, Seoul National University, Seoul 03080, Republic of Korea

[2]Department of Biomedical Sciences, College of Medicine, Seoul National University, Seoul 03080, Republic of Korea

[*]jih2616@naver.com

Abstract

Sleep duration and quality on different phenotypes of body composition is not fully understood. A total of 19,770 participants provided survey-based data related to sleep duration and quality. Participants were divided into the four groups; the Good-to-Good group (continuously maintained the good quality), the Good-to-Poor (initial good quality but got poor), the Poor-to-Poor group (continuously maintained the poor quality), and the Poor-to-Good group (improved the quality). Changes in muscle and fat mass index were calculated with gender, age, weight, height, body mass index, and the prediction equation. Multiple linear regression was used to calculate adjusted mean (Mean) and 95% confidence intervals of muscle and fat mass according to changes in sleep behavior. When the sleep duration decreased and the good quality of sleep deteriorated, the increase in fat mass index increased (Mean: 0.094 for the Good-to-Good group and 0.219 for the Good-to-Poor group; *p*-value=0.005). On the other hand, as the quality of sleep deteriorated despite the maintained sleep duration, the reduced range of muscle mass increased (Mean: -0.025 for the Good-to-Good group and - 0.049 for the Good-to-Poor group; p-value=0.010). Our results showed that changes in sleep quality and duration affect changes in muscle and fat mass. Thus, we suggested that maintaining good quality of sleep, even if sleep duration is reduced, preserves muscle mass and inhibits accumulation of fat.

1. 연구 배경

수면 패턴(수면 시간 및 질)이 지방의 축적과 근육량 감소에 미치는 많은 연구들이 수행되어 왔다. 여러 연구에서 이미 수면시간이 감소하는 경우, 근육량이 감소하는 것에 대한 보고가 있었다. 다만 수면 시간의 변화가 근육량에 미치는 영향에 대한 연구는 아직 미흡한 수준이다. 또한 수면 시간이 길더라도 그 효율이 떨어지거나 만족하지 못하는 경우가 있기에 이를 복합적으로 반영한 연구가 수행될 필요가 있다.

이에 본 연구는 수면 시간과 질 모두가 변화 혹은 유지되는 경우에 사지 근육량과 지방량의 변화에 관한 연구를 수행하였다.

2. 연구 방법

Health Examinees of KoGES(한국인유전체사업) 중 한국의 도시를 기반으로 한 도시기반역학조사사업을 바탕으로 하였다. 도시 기반 역학조사(2004~2013)과 도시 추적 역학조사(2012~2016)를 통해서 연구소를 40~69세 한국 성인들로 구성된 코호트를 구성하였다. 수집된 27,577 명의 참가자들은 기준 및 후속 기간 동안 모든 건강 검사를 두 번 수행했다. 이 중 인체 측신 자료와 공변량(체중, 키, 허리둘레, 우울증 병력 등)이 누락된 7,556 명을 제외했고, 추가적으로 수면 시간과 질과 관련된 핵심 변수가 결측된 251 명을 제외하였다. 19,770 명을 연구에 사용하였다.

수면의 시간과 질은 기반 역학조사(2004~2008)와 추적 역학조사(2012~2016)에 걸쳐 나쁨 (poor) 또는 좋음 (good)으로 구분하였다. 또한 전체 모집대상자는 4개 집단: 'Good-Good' (수면의 질을 지속적으로 좋게 유지), 'Good-Poor' (초기 수면의 질은 양호하지만 후에 나빠짐), 'Poor-Poor' (수면의 질을 지속적으로 나쁨), 'Poor-Good' (초기 나쁜 수면의 질이 개선됨)으로 구분하였다. 기준에서 후속 기간까지 수면 품질). 또한 전체 대상자를 수면시간 변화에 따라 수면시간이 감소, 유지, 증가된 3개 그룹으로 구분하였다.

이전 논문을 통해 입증된 예측 방정식을 사용하여, 사지근육량지수(appendicular skeletal muscle mass index; pAMI)와 지방량지수(fat mass index, pFI)를 계산하였다. pAMI와 pFI를 계산하기 위해 다중 변수(성별, 나이, 키, 체중, 허리둘레)와 각 변수에 대한 상관 계수를 사용하였다.

3. 연구 결과

Table과 같이, Poor-Poor 및 Poor-Good 그룹에서 pAMI의 adjusted mean은 -0.079에서 -0.037 (*p*-value= 0.051)로 증가하였다. 수면 시간이 비록 유지되어도, 수면의 질이 나빠지면, pAMI의 adjusted mean은 감소하였다 (-0.025 Good-Good; -0.049 in the Good-Poor; *p*-value = 0.010). 수면 시간이 유지되면서, 수면의 질이 개선되면 pAMI의 감소는 상대적으로 완화되었다(-0.035 Poor-Poor; -0.025 Poor-Good; *p*-value = 0.445).

본 연구에서는 수면 시간은 줄었지만 수면의 질이 높아지면, 줄어든 사지근육량의 감소가 완화되는 것을 확인하였다. 또한, 수면 지속 시간은 유지되었지라도, 나쁜 수면의 질은 사지근육량을 더욱 감소시켰다. 따라서 질과 지속시간등이 복합적으로 작용하여, 근육량이 감소, 지방량이 증가한다는 결론을 내렸다.

Table. Change in muscle and fat mass according to change in sleep duration and quality.

	Dissatisfaction with sleep quality			
	Good quality at baseline period		***Poor quality at baseline period***	
	G-G	**G-P**	**P-P**	**P-G**
	Reduction of sleep duration			
Event, N (%)	2,853 (69.9)	314 (7.7)	215 (17.1)	699 (5.3)
Change in pAMI, [kg/m²]				
adjusted mean (95 % CI)[a]	-0.049 (-0.086, -0.012)	- 0.008 (-0.055, 0.038)	-0.079 (-0.129, -0.029)	-0.037 (-0.077, 0.002)
p-value	**Reference**	0.549	**Reference**	0.051
Change in pFI, [kg/m²]				
adjusted mean (95 % CI)[a]	0.094 (-0.007, 0.196)	0.219 (0.090, 0.347)	0.080 (-0.057, 0.216)	0.087 (-0.042, 0.175)
p-value	**Reference**	**0.005***	**Reference**	0.825
	Maintenance of sleep duration			
Event, N (%)	7,944 (72.0)	863 (7.8)	441 (16.1)	1,777 (4.0)
Change in pAMI, [kg/m²]				
adjusted mean (95 % CI)[a]	-0.025 (-0.049, -0.001)	-0.049 (-0.078, -0.020)	-0.035 (-0.069, -0.002)	-0.025 (-0.051, 0.001)
p-value	**Reference**	**0.010***	**Reference**	0.445
Change in pFI, [kg/m²]				
adjusted mean (95 % CI)[a]	0.100 (0.034, 0.165)	0.083 (0.004, 0.162)	0.061 (-0.029, 0.152)	0.070 (-0.000, 0.140)
p-value	**Reference**	0.519	**Reference**	0.819
	Extension of sleep duration			
Event, N (%)	3,257 (69.8)	452 (9.7)	198 (16.2)	757 (4.2)
Change in pAMI, [kg/m²]				
adjusted mean (95 % CI)	-0.059 (-0.091, -0.026)	- 0.058 (-0.097, -0.018)	-0.051 (-0.098, -0.005)	-0.058 (-0.094, -0.023)
p-value	**Reference**	0.942	**Reference**	0.729
Change in pFI, [kg/m²]				
adjusted mean (95 % CI)	-0.033 (-0.125, 0.059)	0.004 (-0.107, 0.116)	0.062 (-0.070, 0.194)	-0.058 (-0.159, 0.042)
p-value	**Reference**	0.323	**Reference**	**0.045***

Adjusted means were calculated using liner regression analysis after adjusting for sleeping duration at baseline, age, sex, income level, history of depression, caloric intake, protein intake, BMI, follow-up duration, smoking status, drinking status, and physical activity.
Abbreviation: predicted appendicular skeletal muscle mass index (pAMI), predicted lean mass index (pLI) predicted fat mass index (pFI), confidence interval (CI).

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2021R1F1A1063346)

5. 참고 문헌

[1] Lee G, Chang J, Hwang S-s, Son JS, Park SM. Development and validation of prediction equations for the assessment of muscle or fat mass using anthropometric measurements, serum creatinine level, and lifestyle factors among Korean adults. Nutrition research and practice. 2020; 15 (1): 95-105.

[2] Rubio-Arias JÁ, Rodríguez-Fernández R, Andreu L, Martínez-Aranda LM, Martínez-Rodriguez A, Ramos-Campo DJ. Effect of sleep quality on the prevalence of sarcopenia in older adults: a systematic review with meta-analysis. Journal of Clinical Medicine. 2019; 8 (12): 2156.

P-101

IoMT 기반의 원격 모니터링을 통한 디지털헬스케어 서비스 유효성 검증

김윤지[1*], 이희영[1,2], 이정훈[1,2], 이강현[2], 심훈[3], 박정환[3], 조성필[3], 송미혜[3], 육현[1]

원주연세의료원 빅데이터 플랫폼 사업단[1]

연세대학교 원주 의과대학 응급의학교실[2]

(주)메쥬[3]

Validation for digital healthcare service through remote monitoring System based on IoMT

Yoon Ji Kim, Hee Young Lee, Jung Hun Lee, Kang Hyun Lee, Hun Shim, Jung Hwan Park, Sung Pil Cho, Mi Hye Song, Hyun Youk

[1]Bigdata Platform Business Group, Yonsei Wonju Health System, Wonju, Republic of Korea

[2]Department of Emergency Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Republic of Korea

[3]Mezoo, Wonju, Republic of Korea

[*]rladbswl25@naver.com

Abstract

Internet of Medical Things (IoMT) enables continuous monitoring of bio-signals. This is significant in that it enables quick and appropriate feedback because abnormal biosignal data can be collected and analyzed without time limitation. This study calculated the exercise score according to the change of heart rate for hikers and compared it with the Metabolic equivalents (METS) score in the hospital. As a result, the hiker recorded a result of 7.0 ~ 10.0 METS in the up slope section, and since this is a score that actually requires treatment, the effectiveness of the digital health care service through remote monitoring based on IoMT was verified. This has the advantage of remotely and early screening of symptoms requiring treatment using data collected during daily life.

1. 연구 배경

최근 스마트 헬스케어에 대한 관심이 높아짐에 따라 의료 사물 인터넷(IoMT) 기반의 원격 모니터링 기술이 각광받고 있다. 의료 사물 인터넷(IoMT)은 의료 IT 시스템과 의료기기 및 헬스케어 프로그램을 결합하여 의료 데이터를 수집, 전송 및 분석하는 기술이다. 이는 의사가 대면 진료를 넘어 실시간으로 환자의 생체 데이터를 원격 모니터링하고 개인 맞춤형 의료서비스를 제공하도록 함으로써 스마트 헬스케어 시스템의 구축을 가능하게 한다[1][2].

의사가 원격모니터링을 통해 일상생활의 생체 이상신호를 조기 스크리닝하는 것은 유발될 수 있는 증상 및 향후 진단받을 수 있는 질병에 대해 병원 진료를 권유하는 등 빠르고 적절한 조치를 취하게 하므로 여러 질병의 예방, 치료, 관리에 이르는 전반적인 과정에 유용하다. 따라서 본 연구는 IoMT를 기반으로 일상 생활 중 수집되는 생체신호를 실시간으로 관찰 및 분석하여 원격모니터링을 통한 디지털헬스케어 서비스의 유효성을 검증하고자 한다.

2.연구 방법

본 연구는 강원도 원주시 소금산의 등산객 2,000명을 대상으로 진행되었으며 그 중 811명이 남자, 1,189명이 여자로 구성되었다. 또한 685명(34.2%)은 1개 이상의 질환을 보유하였고 905명(45%)은 가족력을 가지고 있었다.

모든 피험자는 가슴에 IoMT 의료기기 (HiCardi, 패치형 심전계)를 부착하였고 원격 모니터링이 가능한 어플리케이션이 설치된 스마트폰을 소지하였다.

등산로는 그림 1과 같이 walk(상행), up slope(등산 경사로), bridge(출렁다리), return, down slope(하산 경사로), walk(하행)의 6개 구간으로 나누었고 최대 5시간의 등산 과정 동안 IoMT 의료기기와 연동되는 어플리케이션을 통해 심전도 및 심박수, 호흡, 체온과 같은 생체신호 데이터를 실시간으로 원내의 원격 모니터링센터에 전송하여 수집 및 분석하였다.

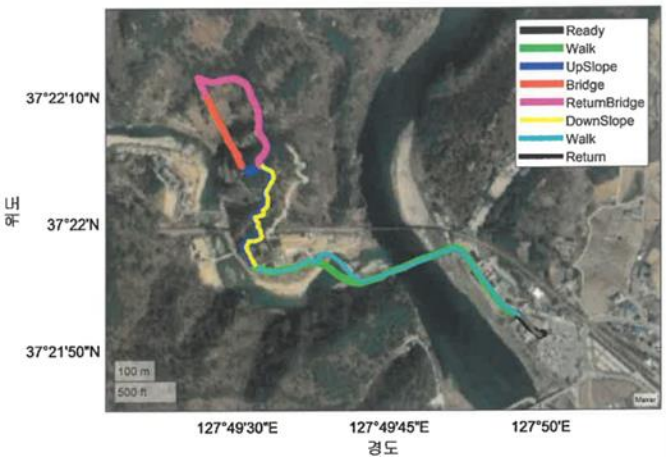


그림 1. 등산 경로

최대심박수 평가를 위해 각각의 산행경로에 따라 수집된 심박수 데이터를 계산 및 분석하여 5개의 target zone으로 나누었다[3]. zone 1은 104 ~ 114 bpm으로 기본 운동을 하는 편안한 상태이고 zone 2는 114 ~ 133 bpm으로 운동에 의해 낮은 근육 피로 및 땀이 발생하는 구간, zone 3는 133 ~ 152 bpm으로 유산소 운동을 하는 구간, zone 4는 152 ~ 171 bpm으로 호흡이 가빠지는 구간이며 zone 5는 171 ~ 191 bpm으로 최대 강도의 운동에 의해 기진맥진한 상태이다. 본 연구는 zone 4와 zone 5를 본격적으로 유산소운동에 의해 극적인 심박수의 변화가 관찰되는 구간으로 간주하고 운동부하 정도를 분석하였다.

또한 객관적인 유효성 검증을 위하여 각 등산 구간 당

target zone에서 계산되는 심박수 변화를 운동부하 검사의 평가지표인 METS (Metabolic equivalents) score로 환산하여 원내의 자료와 비교하였다[4].

3. 연구 결과

심박수 변화에 따라 운동부하 단계를 분석 및 검출한 결과, 경사로 구간의 Zone 4는 3.6%를 기록하였다. 이는 METS score로 환산하였을 때 7.0 ~ 10.0 METS의 값을 나타낸다.

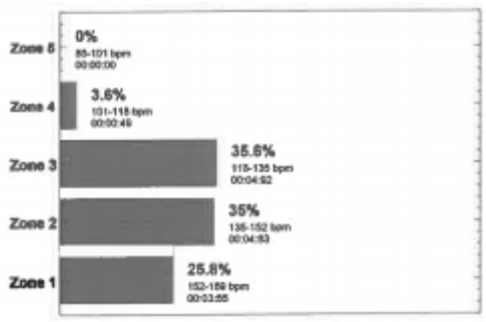


그림 2. 등산 경사로에서의 심박수 변화

기존 원내에서 이루어지는 운동부하 검사에서도 치료가 필요한 정도의 증상이 7.0 ~ 10.0 METS 구간에서 발견됨을 감안하였을 때, 유효한 결과임을 확인할 수 있다.

본 연구는 일상생활에서 가벼운 산행에 해당하는 정도의 코스를 통해 IoMT 기반의 심전도를 전문 의료진이 직접 모니터링하고 분석하여 기존의 원내에서만 이루어지던 운동부하 검사에 준하는 결과를 내었으므로 일상생활에서 치료가 필요한 정도의 이상소견을 나타내는 환자를 조기 스크리닝하는 데에 유용하게 사용될 것으로 기대된다.

심전도 이외의 생체신호를 활용한 헬스케어 서비스를 수행하여 보다 확장된 범위의 유효성 확인이 추가로 필요하며 임상적 연구결과의 유효성은 지속적인 입증이 필요하므로 추후 더 많은 피험자를 대상으로 임상의학적 근거를 확보할 계획이며 개인 맞춤형 의료서비스의 확장을 위해 연령별, 성별, 질환별로 보다 더 세분화된 서비스 구축을 위한 향후 연구가 필요하다.

4. Acknowledgements

이 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처 전주기의료기기 연구개발사업단의 지원을 받아수행된 연구임(KMDF_PR_20200901_0030-2021-03)

5.참고 문헌

[1] Irina Valeryevna Pustokhina and Denis Alexandrovich Pustokhin. "An Effective Training Scheme for Deep Neural Network in Edge Computing Enabled Internet of Medical Things (IoMT) Systems." *Journals & Magazines*, vol8, p.107112-107123, 2020

[2] Ravi Pratap Singh and Mohd Javaid. "Internet of Medical Things (IoMT) for orthopaedic in COVID-19 pandemic: Roles, challenges and applications." *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma,* vol11, No.4, p.713-717, 2020

[3] H. LUCZAK &W. LAURIG. "An Analysis of Heart Rate Variability." *Ergonomics,* Vol 6, p.85-97, 2007

[4] M Jette, K Sidney, G Blümchen. ".. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity." *Clin Cardiol*, Vol13, No8, p.55-65, 1990

P-102

팔 위치에 따른 혈압 측정

최진규[1*], 강영환[1], 박재순[1], 정연호[1], 이준완[2], 구치완[1]

한밭대학교 전자공학과[1], 충남대학교 병원[2]

Blood pressure measurement according to the arm position

Jingyu Choi[1*], Younghwan Kang[1], Jaesoon Park[1], Yeunho Jeong[1], Junwan Lee[2], Chiwan Koo[1*]

[1]School of electronic Engineering, Hanbat University, Korea, [2]Center for critical care, Chungnam national university hospital

[*]cwankoo@hanbat.ac.kr

Abstract

Pulse transit time (PTT) is one of the potential approaches for cuff-less blood pressure monitoring. Real-time blood pressure was estimated from pulse transit time measured using an electrocardiogram (ECG) and a microphone sensor. To characterize the performance of the developed blood pressure device, Blood pressure was measured and compared according to the arm position using two commercial blood pressure devices certified as medical devices. The estimated diastolic and systolic blood pressure when the wrist was positioned at heart level showed similar results to those measured with commercial blood pressure devices. When the wrist was positioned above the heart, the estimated and measured blood pressure tended to be low.

1. 연구 배경

심혈관 질환으로 인한 사망을 막기 위해서, 조기 진단과 질환 발견 후의 지속적인 관리가 필요하다고 알려져 있다. 심박수, 혈압, 맥파 속도 등과 같은 특정 생리학적 변수들이 모니터링의 대상이 되는데, 이들 중 혈압은 몸에 자세에 따라 쉽게 변화하기 때문에 이러한 변화를 확인 가능한 웨어러블 디바이스 상품들이 많이 개발되었다.

비침습적 혈압측정 방식 중 커프형 방법이 흔하게 사용되는 방법이지만 커프를 팽창시키는 불편함이 발생하고 커프 크기에 따른 혈압의 부정확성이 발생한다[1]. 또 다른 비침습적 혈압측정 방식에는 맥파전달시간을 이용한 방법이 존재한다. 맥파전달시간이란 심장에서 혈압이 뿜어져 나와 다른 말초 신경까지 도달하는 시간을 말한다. 일반적으로 심전도와 PPG 센서를 이용하여 맥파전달시간을 측정하고 이를 이용하여 혈압을 구한다. 이 방식은 커프를 사용하지 않아 기존 커프형 혈압계의 커프에 대한 불편함은 없지만, PPG 방식의 경우 발광소자의 정밀한 빛의 세기 조정이 필요하고, 움직임으로 인한 혈류의 변화로 인해 정확한 신호 획득이 어렵다는 단점이 존재한다. 이는 외부에서 혈관쪽으로 빛에너지를 보낸 후, 신체 내부에서 반사되는 빛에너지를 측정하는 방식을 사용하므로, 주변 환경에 영향을 받기 쉽기 때문이다. 따라서 신체 외부에서의 에너지 주입 없이 신체 내부에서 나오는 에너지만 측정하는 방식이 필요하다.

따라서, 본 연구에서는 PPG 센서가 아닌 마이크로폰 센서(microphone sensor)를 이용한 심전도계를 제안한다. 마이크 센서와 심전도 전극을 이용하여 맥파전달시간을 검출하고 팔 위치별 혈압을 추정하였다.

2.연구 방법

심장에서 혈액이 뿜어져 나와 다른 말초 신경까지 도달하는 시간을 맥파전달시간이라 한다. 이전에 연구된 방식은 주로 심전도와 PPG 센서를 사용한다. 심전도의 R-peak를 기준으로 PPG 신호의 최댓값 또는 최솟값 사이의 시간을 맥파전달시간으로 정한다[2]. 논문에서 제안한 심전도와 마이크 센서를 이용하여 측정하는 방식은 심전도의 R-peak를 기준으로 마이크 신호의 최댓값 또는 최솟값 사이의 시간을 맥파전달시간으로 정한다(그림 1).

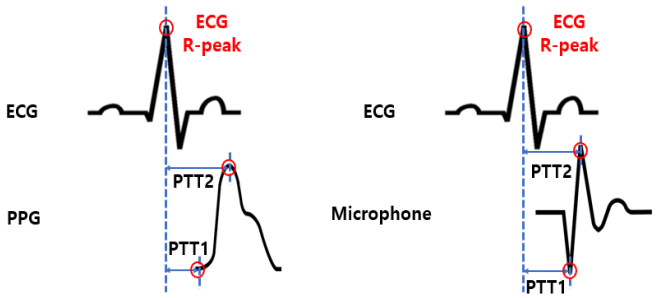


그림 1. 센서별 맥파전달시간 지점

구해진 맥파전달시간을 이용하여 (1) 수식을 이용하여 혈압을 추정하였다. 심장에서 손가락까지의 거리 d, 피의 밀도 ρ, 중력 가속도 g, 측정하는 두 위치의 높이차 h를 수식적으로 정리할 수 있다[3].

$$BP = ((\rho \cdot d^2)/(2 \cdot PTT^2) + \rho \cdot g \cdot h)/0.7 \qquad (1)$$

개발한 시스템에서는 심장에서 손목까지의 거리를 측정하므로 손가락에서 손목까지의 거리를 제외한 값이 들어간다.

심전도는 심장에서 발생한 전기적 신호를 전극을 통해 측정한다. 실험에서 사용한 전극은 피부발진이 없는 것으로 알려진 정전용량성 전극이며, 건식 전극에 비해 동잡음에 대한 영향이 적다는 장점이 있다[4]. 전극은 가공이 쉬운 구리를 이용하여 제작하였고, 유전체로 이산화규소(SiO_2)를 사용하여 전극에 축적되는 전하의 양을 많게 하였다[4].

마이크로폰 센서는 요골동맥에서 발생한 혈류음이 센서 내부의 멤브레인 떨림을 유발하여 얻은 전기 신호를 측정한다. 측정된 전기 신호는 요골동맥에서 발생한 맥파가 되고, 맥파를 구성하는 주파수 성분은 주로 25Hz 이내에 존재하며[5], 이외의 주파수 성분을 제거하기 위해 저역통과필터, 고역통과필터를 사용하였다.

심전도 실험셋업은 전극이 피부와 안정적으로 접촉할 수 있도록 옷으로 압박하는 형태이다. 마이크 실험셋업에서 손목과 닿는 부분은 실리콘으로 제작하였으며, 혈류음을 모으기 위한 청진기 모양의 구조물과 손목을 벨크로로

고정시켰다(그림2(a)).

팔의 위치를 심장보다 위 높이(1), 심장 높이(2), 심장 아래 높이(3) 총 3가지 경우로 나눠서 팔 위치별로 각각 10초씩 5회 반복 측정하였다(그림 2(b)). 실험에서 혈압 비교를 하기 위해 의료기기 인증을 받은 손목 커프 혈압계(HEM-6161, OMRON)와 상완 커프 혈압계(MX100, PHILIPS)를 사용하였다.

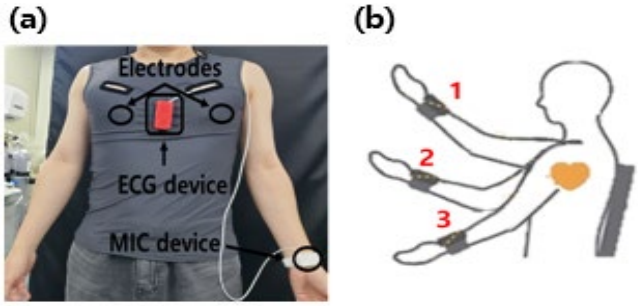


그림 2. (a) 실험 셋업 (b) 팔 위치 셋업

3. 연구 결과

디바이스를 이용하여 팔 높이별로 추정한 혈압과 의료기기 인증을 받은 두 혈압계와 비교하였다(그림 3, 그림 4). 심장 높이(2)에서 측정된 최저혈압은 OMRON, PHILIPS, 개발한 혈압계 각각 82.6mmHg, 81mmHg, 82.4mmHg로 측정되었고, 최고혈압은 각각 122.4mmHg, 121.4mmHg, 121.6mmHg로 측정되었다. 심장높이(2)에서 측정된 혈압은 심장보다 위 높이(1)와 심장 아래 높이(3)보다 높은 유사성을 보였다.

심전도와 마이크에서 측정한 맥파를 이용하여 맥파전달시간을 구할 수 있었으며, 이를 이용한 팔 높이별 혈압추정이 가능했다. 디바이스를 이용하여 팔 높이별로 추정한 혈압과 의료기기 인증을 받은 두 혈압계와 비교하였다. 심장 높이(2)에서 측정하였을 때 최저혈압과 최고혈압은 두 혈압계와 유사하였다. 따라서 제작한 디바이스로 혈압 측정할 때 심장 높이에서 측정해야 정확한 결과를 얻을 수 있다.

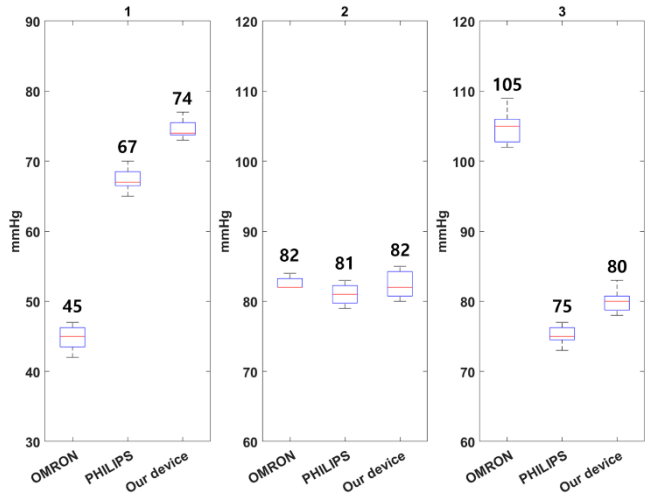


그림 3. 팔 높이별 최저혈압

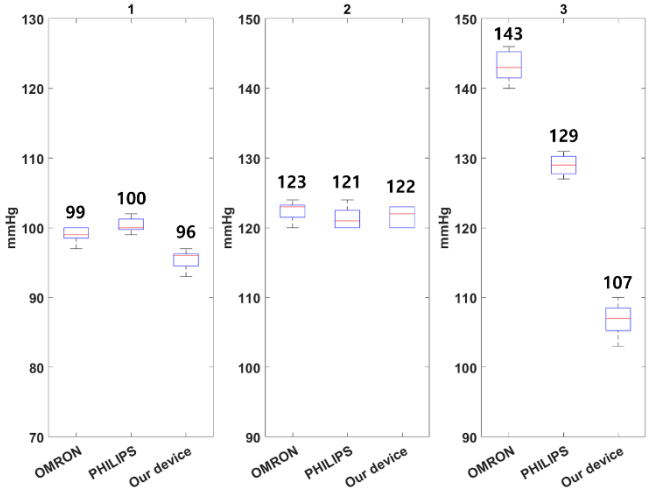


그림 4. 팔 높이별 최고혈압

4. Acknowledgements

이 연구는 범부처전주기의료기기사업단 과제의 지원을 받아 수행하였음. (202012D10)

5.참고 문헌

[1] Meidert, Agnes S., and Bernd Saugel. Frontiers in medicine 4, 231. 2018.

[2] Kumar, Sarvesh, and Shahanaz Ayub. “Estimation of blood pressure by using electrocardiogram (ECG) and photo-plethysmogram (PPG).” 2015 Fifth International Conference on Communication Systems and Network Technologies. IEEE, 2015.

[3] Fung, Parry, et al. “Continuous noninvasive blood pressure measurement by pulse transit time.” The 26th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society. Vol. 1. IEEE, 2004.

[4] 강영환, 한밭대학교 대학원, 2018.

[5] Sharma, Piyush, Syed Anas Imtiaz, and Esther Rodriguez-Villegas. “Acoustic sensing as a novel wearable approach for cardiac monitoring at the wrist.” Scientific Reports 9.1, 1-13, 2019.

P-103

광용적맥파 기반의 피판 수술 후 괴사 방지를 위한 모니터링 시스템 개발에 대한 예비연구

권종문[1], 하유석[2], 권치헌[3], 구윤서[1*]

충남대학교 의공학과[1] 충남대학교병원 성형외과[2] 충남대학교병원 의생명연구원[3]

A Preliminary Study on the Development of Photoplethysmography based monitoring system for necrosis prevention after flap surgery

Jongmun Kwon[1], Yooseok Ha[2], Chiheon Kwon[3], Yunseo Ku[1*]

Department of Biomedical Engineering, Chungnam National University, Daejeon, Korea[1]

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea[2]

Department of Biomedical Research Institute, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea[3]

*yunseo.ku@cnu.ac.kr

Abstract

Free flap surgery is an operation in which a flap removed from another area is transplanted to cover the skin and soft tissue defect of a size that cannot be closed by primary sutures. However, in the case of free flap surgery, the influx of several flora can cause infection, so careful observation of vital signs is required after surgery. In this study, we perform a preliminary study of Photoplethysmography(PPG) system for monitoring the prevention of necrosis after flap surgery. Our developed PPG system confirmed the performance of measuring normal PPG, and showed possibility for detecting ischemia and congestion on flap by causing circulatory disturbance using sphygmomanometer.

1. 연구 배경

유리 피판술(Free flap operation)은 1차 봉합술로 닫을 수 없는 크기의 피부 및 연조직 결손 부위를 덮어 주기 위해 다른 부위에서 떼어낸 피판을 이식하는 수술이며 유리 피판술의 목표는 연부조직을 재건하고 가능한 기능적 결과를 향상시키는 것이다. 그러나 유리 피판술의 경우 결손의 깊이에 따라 지방층, 힘줄, 관절, 뼈의 노출이 발생할 수 있고, 이 경우 외부의 여러 상재균의 유입으로 인한 감염을 초래할 수 있다. 유리 피판술의 합병증은 수술 후 첫 3일동안 가장 많이 발생하며 이는 동맥과 정맥의 혈전으로 인한 혈행의 부전, 울혈, 허혈 ,피판의 부종을 들 수 있다. 그러므로 수술 후 활력 증후의 주의 깊은 관찰이 필요하다[1].

피판 수술 후 활력 증후를 관찰하는 방법으로는 임상적으로 병원에서 활용되는 바늘통각검사(pin prick test) , 검진 , 촉진 등이 있지만 이러한 방법들은 시간적인 지연을 초래하며 지속적인 관찰이 어렵다는 단점이 있으며 특히나 허혈(ischemia)과 울혈(congestion)을 확인하는 단기적인 방법은 아직까지 보고된 바가 없다[2].

광전용적맥파 (Photoplethysmography, PPG)는 광원과 피부표면의 광검출기를 사용하여 혈액 순환의 체적 변화를 측정하는 비침습적 기술이며[3] 센서 기술과 무선 통신의 최신 기술 발전으로 지속적인 실시간 모니터링이 가능하다는 장점이 있다.

본 연구는 PPG 기반의 피판 수술 후 괴사 방지를 위한 모니터링 시스템 개발을 위한 예비연구로, PPG 신호를 사용하여 피판의 허혈 및 울혈 감지에 대한 가능성을 확인해보았다.

2. 연구 방법

피판 모니터링 시스템의 개요는 그림 1과 같다. 피판의 괴사 방지를 관찰하기 위하여 PPG 및 온도, 가속도 등을

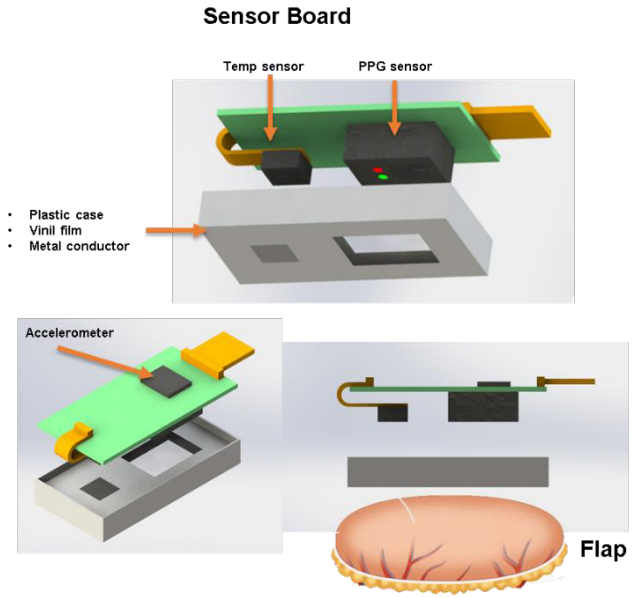


그림 1 피판 모니터링 시스템 개요

측정할 수 있는 센서 보드를 구성하고, 이를 피판 부위에 쉽게 올릴 수 있도록 센서 보드를 소형화 한다. 본 연구에서는 PPG 센서만 적용하였다. PPG 측정 시스템은 그림 2와 같이 구성되었다. PPG 센서는 피부의 다양한 상태에 대해 모두 적용할 수 있도록 적색 , 청색 , 초록색 LED와 IR LED로 동작한다. PPG센서는 피판에 올려놓고 측정할 수 있도록 Maxim integrated사의 Reflective type의 PPG 센서인 MAX86916를 사용하였으며, MCU는 Nordic사의 nRF52832 SoC을 이용하여 개발된 (주)엘테크의 블루투스(BLE) 모듈인 PLE-52를 사용하였다.

허혈 및 울혈 감지를 위한 실험은 다음과 같이 진행되었다. 총 1명을 대상으로, PPG에 노이즈가 섞이는 것을 방지하기

위해 피험자는 의자에 앉아 5분간 휴식상태를 유지하였다

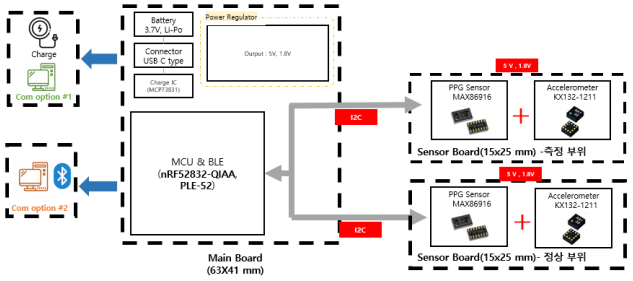
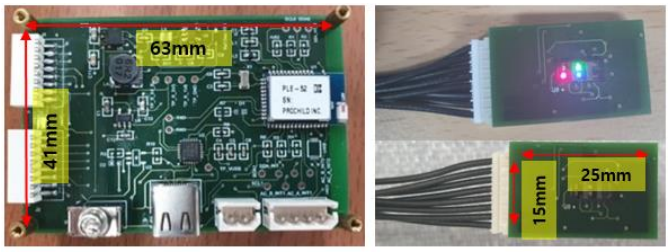


그림 2 PPG 측정 시스템 Diagram

먼저 혈압계를 사용하지 않은 상태에서 왼쪽 검지손가락의 PPG를 측정하였고 이후 다시 5분간 휴식을 취한 뒤 상용 혈압계(HEM-7121 Sphygmomanometer , Omron)를 사용하여 혈행장애를 유발시킨 상태에서 왼쪽 검지손가락의 PPG를 측정하였다.

3. 연구 결과



[Main Board] [Sensor Board]

그림 3 하드웨어 시스템

개발된 PPG 측정 하드웨어 시스템은 그림 3과 같다. Sensor Board는 측정된 PPG 신호를 디지털화 하여 I2C 통신을 통해 Main Board로 전송한다. Main Board는 시스템의 전원을 생성하며 센서로부터 측정된 신호를 시리얼 통신을 통해 PC로 전송한다.

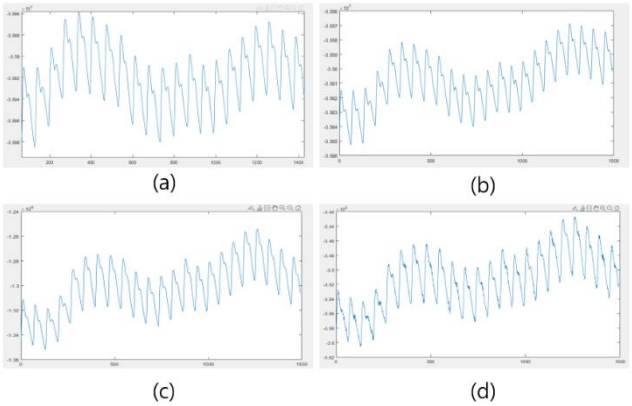


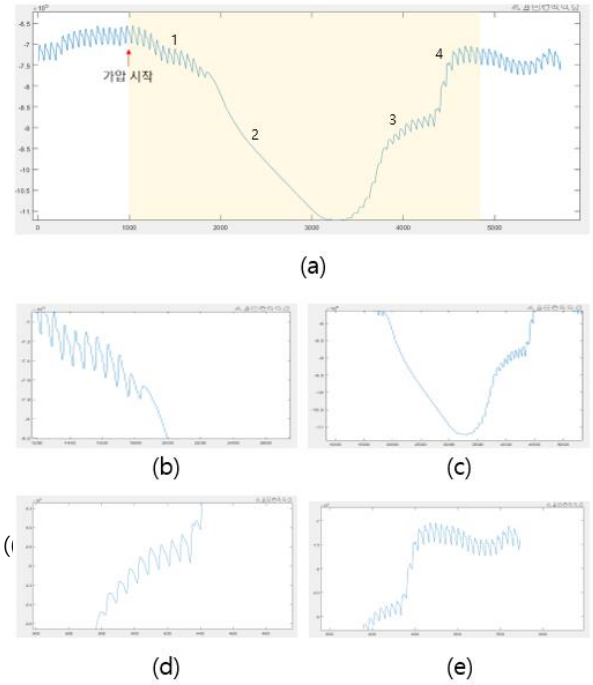
그림 4 PPG 측정 결과 ((a)Red, (b) IR, (c) Green, (d) Blue)

그림 4는 정상상태에서의 PPG 신호를 나타낸다. 그림 4의 (a)-(d)는 각각 RED, IR, GREEN, BLUE LED를 나타내며, 개발 시스템에서 정상적인 PPG 파형을 확인하였다.

그림 5의 (a)-(e)는 혈압계를 사용하여 혈행장애를 유발한 상태에서의 GREEN LED 의 PPG신호를 나타낸다. 처음 휴식상태에서는 정상적인 PPG 파형이 출력됨을 확인할 수 있으며 그 후 천천히 혈압계에 의해 상완 동맥이 가압됨에 따라 그림 5의 (b)와 같이 PPG파형의 DC성분이 먼저 감소하며 그 후 AC성분 역시 감소하는 것을 확인할 수 있다.

수축기 혈압 이상으로 상완동맥이 가압되면 그림 6의 (C)와 같이 AC와 DC성분이 모두 사라져 최종적으로 PPG파형이 사라짐을 알 수 있다. 그 뒤 혈압계에 의한 가압이 사라지면서 동맥이 먼저 이완되기 시작하며 그림6의 (d)와 같이 PPG파형이 다시 나타나며 최종적으로 그림6의 (e)와 같이 정맥이 이완됨에 따라 PPG파형의 DC성분이 증가하고 다시 정상상태로 복귀함을 확인할 수 있다.

본 연구에서는 피판 수술 후 괴사 방지를 위한 PPG센서 기반의 모니터링 시스템 개발을 위한 예비 연구를 진행하였다. 상용 RED , IR , GREEN , BLUE LED 센서를 이용하여 정상상태에서의 손가락 PPG와 혈압계를 이용한 혈행장애 상태에서의 손가락 PPG를 측정하였다. 그리고 PC 모니터링 프로그램을 통해 측정 파형을 확인할 수 있었고 모사 실험을 통해 제안한 PPG 시스템의 가능성을



확인하였다.

향후 보다 정확한 정량적 성능 검증을 위해 Gold standard와의 성능비교가 필요하며 가속도계를 추가하여 motion artifact를 제거할수 있는 알고리즘의 추가가 필요하다. 또한 PPG의 AC가 출력되지 않을 경우 이를 사용자에게 알려줄 수 있는 Alam기능을 펌웨어적으로 추가할 예정이며 MCU의 BLE 모듈을 활용하여 스마트폰에서도 측정이 가능하도록 개선이 필요하다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 연구되었음(NRF-2022M3J6A1084843)

5. 참고 문헌

[1] 이재훈. "외상성 연부조직 손상의 치료: 유리 피판술". *대한골절학회지*, 23(2), 257-262, 2010

[2] Gu, J., Tomioka, Y., Kida, K.et al. "Measurement of optical reflection and temperature changes after blood occlusion using a wearable device." *Scientific Reports*, 10, 11491, 2020

[3] 이원석, and 정경권. "PPG 센서를 이용한 심박 모니터링 시스템 구현". *전자공학회논문지*, 54(5), 138-142, 2017

P-104

의료 훈련용 시뮬레이터에 적용 가능한 3차원 위치 추적 시스템의 구현

박창규[1], 신성활[2], 방상광[1], 이정현[3*]

경북대학교 일반대학원 의용생체공학과[1]

줌랩 R&D센터[2]

경북대학교 의과대학 의공학교실[3]

Implementation of 3D Position Tracking System applicable to Medical Simulator

Chang Gyu Park[1], Seong Hwal Shin[2], Sang Kwang Bang[1], Jyung Hyun Lee[3*]

[1]Department of Medical & Biomedical Engineering, Graduate School, Kyungpook national University, Daegu, Korea

[2]JUM Lab, R&D Center, Daegu, Korea

[3]Deptartment of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

[*]pung@knu.ac.kr

Abstract

In this paper, a three-dimensional position detection system applicable to medical training simulators is proposed. The proposed system uses 3-axis digital Hall sensors to measure the change in magnetic field strength according to the position of the permanent magnet located in three-dimensional space. The distance calculation equation was derived from the measured values, and the location of the permanent magnet was detected through the derived expression. Experiments on location tracking of permanent magnets in three-dimensional space are conducted and their performance was verified.

1. 서론

최근 인구 노령화와 더불어 식습관의 서구화, 운동 부족, 과다한 음주 및 흡연 등 생활 습관으로 인해 심혈관계 질환의 발병률이 증가하고 있다[1]. 2019년 대한민국 통계청 발표에 따르면, 심혈관계 질환으로 사망률은 전 세계 1위, 국내 2위로 보고 되었으며, 퇴근 10년간 심혈관계 질환의 사망률이 34.2%로 크게 증가하였다[2]. 가장 대표적인 심혈관계 질환의 술기 방법은 카테터(catheter) 삽입을 통한 시술이다. 카테터를 이용한 시술은 짧은 시술 시간, 최소 침습 시술 및 환자의 회복시간 단축 등과 같은 장점이 있다. 하지만 시술자가 카테터를 직접 제어하기 때문에 시술자의 높은 숙련도를 요구하는 카테터 삽입술은 시술자의 미흡한 숙련도에 의한 의료사고의 발생 가능성이 매우 높다[3]. 이에 따라 최근 술기 교육을 위해 훈련용 시뮬레이터를 이용한 실습의 수가 증가하고 있다[*]. 카테터를 활용한 술기 훈련용 시뮬레이터에서 카테터의 위치 추적을 위해 적용 가능한 방법으로는 X-선을 연속적으로 방사하여 카테터 위치를 검출하는 방법이 있다[4]. 하지만 지속적으로 X-선을 방사함으로 훈련자의 방사선 피폭량 증가 등의 문제가 있다. 그 외의 방법으로는 가속도 센서, 자이로 센서 등을 통해 카테터의 이동거리와 방향을 계산하여 위치를 검출하는 방법이 있으나 이러한 방식은 구현이 쉽지만 복잡한 연산을 거쳐야 하며, 오차가 누적된다는 단점이 있다.

카테터 위치 검출 방식에 적용 가능한 기존의 연구 사례로 Bang 등[5]은 영구자석의 자장의 세기를 x, y, z축 방향으로 위치한 단축 아날로그 홀 센서로 측정하여 보이지 않는 3차원 공간 내부에 위치하는 자석의 위치를 검출하는 시스템을 제안하였다. 하지만 다량의 홀 센서가 사용되었으며, 실제 임상에서 필요로 하는 카테터 위치 검출의 공간 범위와 비교하여 축소된 3차원 범위에서의 위치 검출만 가능하기 때문에 실제 위치 검출 시스템에 적용하기에는 어려움이 있다.

본 논문에서는 선행 연구와 비교하여 동일 범위 내에서의 자장의 세기 측정을 위한 홀 센서의 수를 감소시키고, 측정 가능 범위의 확장이 가능하며, 시스템 구성을 간략화한 3차원 공간에 위치한 영구 자석의 위치 좌표를 검출하는 시스템을 제안하였다. 본 연구에서는 3차원 공간상에서 영구자석의 위치에 따른 홀 센서의 출력값을 통해 위치 검출 알고리즘을 개발하였으며, 개발한 위치 추적 시스템을 이용하여 영구자석의 위치 검출 실험을 수행하였으며, 그 성능을 검증하였다.

2. 본론

2.1 연구 방법

본 논문에서 제안한 위치 검출 시스템은 영구자석, 디지털 3축 홀 센서, FPGA(Field Programmable Gate Array) LabVIEW(National Instrumets, USA)로 구성하였으며, 시스템의 블록 다이어그램은 그림 1과 같다.

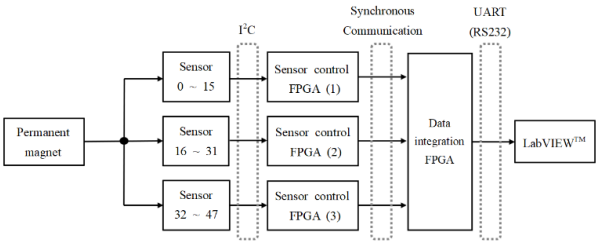


그림 1. 제안한 시스템의 블록 다이어그램

제안한 위치 검출 시스템은 영구자석에서 발생되는 자장의 세기를 48개의 홀 센서로 측정하고 측정값을 I^2C (Inter-Intergrated Circuit)통신을 통해 제작한 데이터 처리 보드 내의 3개의 센서제어 FPGA에서 입력 받는다. 이때 FPGA의 입/출력 게이트의 수, 로직 수를 고려하여 각각의 센서제어 FPGA에서 16개의 홀 센서와 통신하도록 하였다. 입력된 데이터는 측정값을 비교하여 상위 3개의 홀 센서 번호 및 측정값을 데이터 통합 FPGA로 동기식 통신(Synchronous Communication)을 이용하여 전송한다. 데이터 통합 FPGA는 3개의 센서제어 FPGA에서 입력 받은 총 9개의 측정값을 비교하여 가장 큰 값을 가지는 상위 3개의 홀 센서 번호 및

측정값을 내림차순으로 저장하고 UART(Universal Asynchronous Receiver/Transmitter)통신을 통해 PC로 측정 데이터를 전송한다. 데이터 처리 보드로부터 입력 받은 데이터는 LabVIEW 프로그램에서 위치 검출 알고리즘을 통해 영구자석의 위치 좌표가 산출된다.

2.1 실험 및 실험결과

제안한 위치 검출 시스템의 성능을 검증하기 위해 실험을 수행하였으며, 실험환경은 그림 2과 같다.

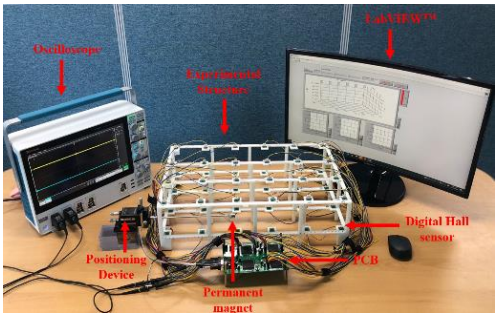


그림 2. 제안한 위치 검출 시스템의 실험환경

실험에는 48개의 디지털 3축 홀 센서를 사용하였으며, 임의의 위치에 위치한 영구자석의 자장의 세기 측정값은 제작한 데이터 처리 보드 내의 3개의 센서제어 FPGA를 통해 I^2C 통신을 통해 입력 받았다. 입력 받은 측정값은 데이터 통합 FPGA에서의 데이터 처리를 통해 PC로 전송되며, 전송된 데이터는 LabVIEW 프로그램에서 위치 검출 알고리즘을 통해 영구 자석의 위치를 검출한다. 제작한 데이터 처리 보드는 정상 동작하였으며, 설계한 프로그램의 구현 결과를 오실로스코프를 이용하여 확인하였으며 결과는 그림 3과 같다.

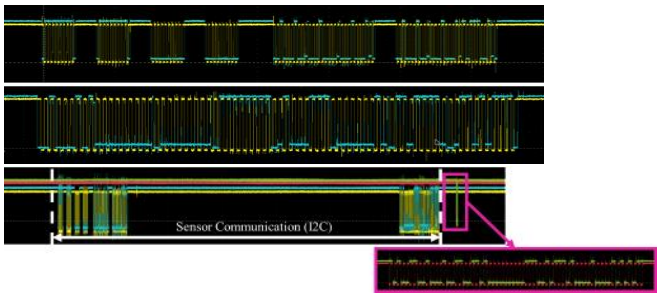


그림 3. 제안한 위치 검출 시스템의 실험환경

제안한 시스템의 영구자석의 위치 검출을 위해 홀 센서와 영구자석 사이의 거리 식 도출 기초 실험을 수행하였다. 실험 결과 데이터를 Datafit.9.1(Oakdale Engineering, USA)프로그램을 사용하여 데이터 피팅 하였으며, 이를 통해 홀 센서와 영구자석 사이의 거리 식을 도출하였다. 도출된 식은 식 (1)과 같으며, 식 (1)의 상수는 표 1과 같다.

$$Y = a + \frac{b}{X^{0.5}} + \frac{c}{X} \quad (1)$$

표 1. 도출된 식의 상수

Variable	Value
a	1.2055627313537
b	20.781952723967
c	-12.081165246815

제안한 영구자석의 위치 검출 시스템을 검증하기 위해 제작한 시스템을 활용하여 실험을 수행하였다. 영구자석의 위치 좌표 결과는 데이터 처리 보드에서 입력 받은 데이터를 기반으로 LabVIEW 프로그램의 위치 검출 알고리즘을 통해 검출된다. (0, 0, 0) ~ (50, 30, 10) 범위의 3차원 공간 구조물 내부에서 영구자석을 임의의 좌표에 위치시켰으며, 30회에 걸쳐 영구자석을 이동시켜 영구자석이 위치하는 좌표를 검출하는 실험을 수행하였다. 실험결과 검출된 영구자석의 위치 좌표와 실제 영구자석이 위치한 좌표와 비교하였을 때 x축에서 6.21 mm, y축에서 6.2 mm, z축에서 4.24 mm의 평균 오차 거리가 발생하였으며 실제 좌표와 산출된 좌표는 평균 10 mm의 오차 거리가 발생하였다. 오차는 x축과 y축의 오차가 z축의 오차에 비교하여 더 크게 나타났으며, 이는 위치 검출 범위의 축별 길이 차이에 기인한다.

3.결론

본 연구에서는 3축 디지털 홀 센서를 이용하여 의료용 훈련 시뮬레이터에 적용 가능한 3차원 위치 검출 시스템을 제안하였다. 제안한 위치 검출 시스템은 기존의 연구와 비교하여 사용되는 센서의 수를 줄이고, 디지털 센서로 변경하여 시스템 구성 회로 및 데이터 처리를 간소화하였다. 향후 추가적인 측정 센서의 감도개선 및 센서 배치 위치변화 등을 통해 위치 검출의 오차를 줄여 의료 훈련용 시뮬레이터에 적용하여 의료진의 술기 향상에 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

4. Acknowledgements

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1A2C2011981).

5.참고 문헌

[1] Mortality rate by cause of death (2019), http://index.go.kr, Statistics Korea, Korea

[2] A. B. Jena, S. Seabury, D. Lakdawalla, A. Chandra, “Malpractice Risk According to Physician Speciality,” *Journal of the New England Journal of Medicine*, Vol. 367, No. 7, p. 629-636, 2011.

[3]S. Y. Song, “Metaverse in operating room is changing, medicine rapidly,” Korea Biomedical Review, 2021.

[4] Y. J. Moon, and J. S. Choi, “Development of Master Device for Catheter Tip control of robotic Cardiovascular Catheterization Intervention System Staun,” *Proceeding of the Fal Conference of the Korean Society for Precision Engineering*, p. 62-63, 2015.

[5] S. K. Bang, K. W. Seong, M. N. Kim, and J. H. Lee, “Implementation of a 3D position detection system for a medical simulator,” *Technology and Health Care*, Vol. 29, No. S1, p. 319-326, 2021.

Machine learning-based automated classification of vestibular disorders

Cecilia A. Callejas Pastor[1], Myung-Whan Suh[2] and Yunseo Ku[1,*]

[1] Department of Biomedical Engineering, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea
[2] Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University, Seoul, Korea

* yunseo.ku@cnu.ac.kr

Abstract

The increase in patients' diagnoses with a type of vestibular dysfunction urges the research of different systems and tools to support physicians' diagnoses process. In this study, we developed an automated classification system based on artificial intelligence algorithms using a survey consisting of 162 fields of 1246 patients. We classify eight of the most common vestibular disorders. When applying a machine learning ensemble trees model to the tabular data, an accuracy of 74% was achieved, 0.69 and 0.96 for sensitivity and specificity, respectively, and a ROC of 0.92. These results provide a valuable baseline for a support tool when classifying vestibular disorders.

Introduction

Vertigo and dizziness are one of the most common complaints in primary care of patients, with a lifetime prevalence between 20 and 30%. (1) The number of patients diagnosed with vestibular dysfunction increased by 53% over four years according to the Health Insurance Review and Assessment Service of South Korea, which urges the development of different tools and systems that could provide help to physicians when assessing patients. (2) The present study is different from other research that only focuses on the differentiation of central and peripheral dizziness. (3,4) The main goal of this research project is to predict one of the eight selected vestibular disorders by implementing artificial intelligence technology in an automated supportive tool.

Materials and Methods

This study was approved by the Institutional Review Board of the Seoul National University Hospital (IRB No. 2206-008-1328). One thousand two hundred forty-six subjects with symptoms of dizziness visited the SNUH and underwent a survey examination consistent with 162 fields from September 2012 to January 2017. Data was composed of assessments from 790 males and 456 females, with an average age of 54 years (± 18 years).

From the data obtained, an otologist expert with more than 10 years of experience analyzed and label the data into eight different types of vestibular diseases, described in Table 1. The survey performed on the patients contained different types of questions such as specific information about dizziness attacks, headache details, stressful events, physical examination, and neurologic examination.

Class	*Cases*	*Vestibular disorders*
BPPV	220	Benign Paroxysmal Positional Vertigo
VN	208	Vestibular Neuritis
VP	136	Vestibulopathies
MAD	123	Migraine Associated Dizziness
MD	202	Meniere's Disease
OI	201	Orthostatic Intolerance
PD	110	Psychogenic Dizziness
SSHL	46	Sudden Sensorineural Hearing Loss

Table 1 Vestibular disorders

The overall development process including data curation, pre-processing, feature evaluation, machine learning model development, and performance evaluation was performed using MATLAB 2022a (Mathworks, Natick, MA).

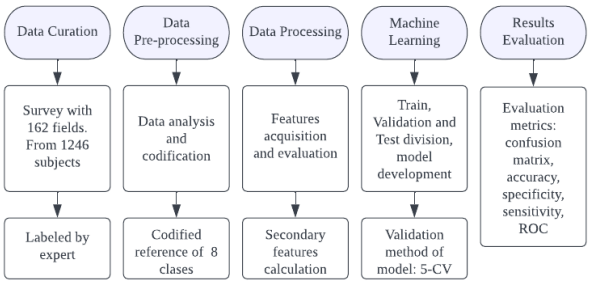


Figure 1 Overall development process

In the data curation step and pre-processing stage, all data was extracted and with the help of the expert labeled into eight classes, additionally, questions with open answers were analyzed and grouped. In Table 1

the disorder code and the number of cases are displayed.

For the machine learning model development, the data was divided into a training and validation set with 997 patients (80%) and a testing set with 249 subjects (20%). A 5-fold cross-validation method was applied for the validation process. The base of the Ensemble trees model is a decision tree, a supervised machine learning method that makes predictions based on how a previous question is answered. The ensemble method combines several decision trees to produce a better prediction performance. The principle is that a group of weak learners come together to make a more efficient one. Each node of the tree has a split threshold which will yield the most extensive information gain for the mode. The formula to calculate this information gain is:

$$G(Q,\theta) = \frac{n_{left}}{N_m} H\left(Q_{left}(\theta)\right) + \frac{n_{right}}{N_m} H\left(Q_{right}(\theta)\right) \quad (1)$$

Where G is the information gain and n_{right} and n_{left} are the number points on each side, N_m is the total number of data, H is the chosen splitting criteria, Q is the data node, and θ is the evaluated field and threshold.

Results

The ensemble trees model was adopted for the preliminary model training. The result of the CV validation showed an accuracy of 72%. After this, the model was used in the unseen testing session, with a prediction accuracy of 74%. From which the confusion matrix is shown in Figure 2.

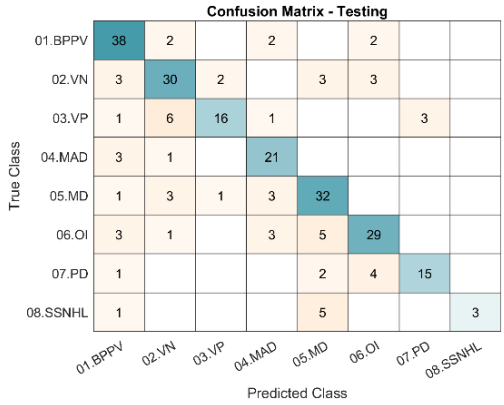


Figure 2 Confusion matrix of the testing session using the developed machine learning algorithm

Table 2 shows the evaluation results of various metrics for both validation and test sessions.

Metrics	*Validation session*	*Test session*
Accuracy	72%	74%
Sensitivity	0.67	0.69
Specificity	0.96	0.96
AUC	0.92	0.92

Table 2 Metrics for validation and test session

Discussion

In the present study, we proposed a machine learning-based automated vestibular disorders classification. The results using 249 testing patients demonstrate the feasibility of our approach as the baseline algorithm.

For future work, we aim to work on exploding data from 2017 until the current year. Additionally, expand the algorithm to predict more than one diagnosis for patients with more complex diseases. Moreover, determine which fields of the questionnaire are more relevant using different feature selection algorithms in our approach.

Acknowledgments

Supported by grant no '34-2022-0040' from the SNUH & Invites Biocore Research Fund.

This work was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (No. NRF-2021R1A2C1094147)

References

1. Strobl R, Grözinger M, Zwergal A, Huppert D, Filippopulos F, Grill E. A Set of Eight Key Questions Helps to Classify Common Vestibular Disorders-Results From the DizzyReg Patient Registry. Front Neurol. 2021 Apr 29;12:670944. doi: 10.3389/fneur.2021.670944. PMCID: PMC8116658.
2. Kim, Jae-young, Jeong, Seon-Yeong, Park, Sam-min, Hwang, Dong-gyu, & Kho, Young-Tak. (2015). Oriental Medical Treatment Pattern of Korean Patients with Dizziness or Vertigo. Journal of Oriental Neuropsychiatry, 26(3). https://doi.org/10.7231/JON.2015.26.3.225
3. Ahmadi SA, Vivar G, Navab N, Möhwald K, Maier A, Hadzhikolev H, Brandt T, Grill E, Dieterich M, Jahn K, Zwergal A. Modern machine-learning can support diagnostic differentiation of central and peripheral acute vestibular disorders. J Neurol. 2020 Dec;267(Suppl 1):143-152. doi: 10.1007/s00415-020-09931-z. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32529578; PMCID: PMC7718180.
4. Kim BJ, Jang SK, Kim YH, Lee EJ, Chang JY, Kwon SU, Kim JS, Kang DW. Diagnosis of Acute Central Dizziness With Simple Clinical Information Using Machine Learning. Front Neurol. 2021 Jul 12;12:691057. doi: 10.3389/fneur.2021.691057. PMID: 34322084; PMCID: PMC8313110.

P-106

웨이블릿 도메인을 활용한 EUS 영상에서 딥러닝 기반 췌장 낭종 분할

오석[1*], 김영재[1], 김의주[2], 조재희[3], 김광기[1]

가천대 길병원 의공학 교실[1]

가천대 길병원 소화기 내과[2]

강남 세브란스 병원 소화기 내과[3]

Deep learning-based pancreas cystic lesion segmentation on EUS images via wavelet domain

Seok Oh[1*], Young Jae Kim[1], Eui Joo Kim[2], Jae Hee Cho[3], Kwang Gi Kim[1]

Department of Biomedical Engineering, Gil Medical Center, Gachon University, Incheon, Korea[1]

Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea[2]

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea[3]

*seogo1216@gmail.com

Abstract

In this study, we introduce a deep learning-based pancreas cystic lesion segmentation technique on EUS image via wavelet domain. The deep model was developed to utilize the high frequency details by applying the stationary wavelet transform. Notably, the segmentation result had been improved by utilizing the wavelet coefficient. Furthermore, the model using the proposed technique shown the highest performance among different deep learning-based segmentation models. As a result, this proposed technique is expected to improve the segmentation performance of the pancreas cystic lesion on EUS images.

1. 연구 배경

췌장 낭종은 췌장의 비정상적인 염증성 병변이다. 이러한 췌장 낭종은 장액성, 점액성, 췌관내 유두 점액성 종양 등으로 나뉠 수 있다. 이 중 장액성 낭종은 암으로 진행 될 가능성이 낮지만, 점액성 낭종과 췌관내 유두 점액성 낭종은 체내 각 부위에 전이하여 생명에 위험을 초래하는 췌장암으로 진행 될 수 있다 [1]. 췌장암의 5년 생존율은 3-15%로 보고되며, 환자의 예후가 극히 불량한것으로 알려졌다 [2]. 따라서 췌장 낭종을 조기에 진단하여, 췌장암으로의 발전 가능성을 파악한 후 적절한 내과/외과적 치료를 수행하는 것이 중요하다.

일반적으로 췌장 낭종의 진단은 CT (Computed tomography), MRI (Magnetic resonance imaging) 또는 EUS (Endoscopic ultrasound)를 통해 촬영된 영상을 의료진이 시각적으로 분석함으로써 이루어진다. 이 중 EUS는 인체에 무해하고 반복 촬영이 가능하며, 비용이 저렴하여 쉽게 진단 검사에 적용이 가능하다. 하지만 오랜 시간 동안의 반복적인 영상 촬영 및 분석은 의료진의 업무 부하를 야기한다.

따라서 의료진의 의사결정과 업무 효율에 도움을 주기 위한 컴퓨터 보조 진단 시스템이 개발되고 있다. 이러한 컴퓨터 보조 진단 시스템의 개발 방법 중 딥러닝 기법은 다양하고 많은 데이터와 전문가의 라벨링을 학습하여, 높은 수준으로 의사 결정을 지원할 수 있다.

일반적으로 딥러닝 기법의 적용점 중 하나인 분할은 병변의 모양과 형태를 예측할 뿐 만 아니라, 병변의 위치를 제공하는 기능을 동시에 수행할 수 있으며, 정확한 병변 분류 및 분석을 위해 우선적으로 시행되어야 한다.

Nguon et al. [3]은 딥러닝 기법으로 EUS 영상에서 췌장 낭종의 하위 유형에 대한 분류를 수행하였다. 하지만 자동 분류 작업에 앞서 필요한 병변 분할 과정은 수작업으로 진행되었다. Iwasa et al. [4]은 딥러닝 기반의 췌장 종양 분할 연구를 보고 하였다. 하지만 단단한 고형 병변인 췌장 종양에 대해서만 분할이 수행되었으며, 체액이나 공기가 채워진 낭종은 적용되지 않았다. Tonozuka et al. [5]은 딥러닝 기반의 췌장암 검출 모델을 제안하였다. 하지만 병변의 정확한 모양과 형태를 파악할 수 있는 분할은 수행되지 않았을 뿐만 아니라, 췌장암으로 발전될 수 있어 조기 진단이 필요한 낭종에 대한 검출은 적용되지 않았다. 따라서 췌장 낭종을 조기에 진단하여 췌장암으로의 발전 가능성을 파악할 수 있도록, EUS 영상에서 췌장 낭종을 분할하여, 병변의 모양과 형태, 위치 등을 제공하는 연구가 필요하다.

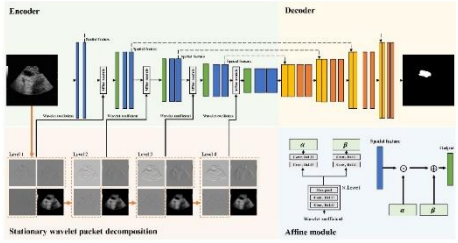


그림 1. U-Net 모델과 정상 웨이블릿 계수 (Stationary wavelet coefficient)의 결합

EUS는 각 영상 마다 해상도 (Resolution)와 대조도 (Contrast) 등이 서로 차이를 보이므로, 원활한 췌장 낭종 분할에 어려움이 따른다. 따라서 EUS 영상에서 원활한 췌장 낭종 분할을 수행하기 위해, 영상의 신호가 급격히 변화하는 국부적인 고주파 영역 정보를 학습해야 할 필요가 있다. Qu et al. [6]은 7T MRI 영상 합성 성능 개선을 위해, 이산 웨이블릿 변환 (Discrete wavelet transform)을 통해 추출한 웨이블릿 도메인 정보와 딥러닝 네트워크를 결합한 WAT (Wavelet-based affine transform) 레이어를 제안한 바 있다. 위 연구의 영상 합성 모델은 특징을 추출하는 인코더 (Encoder)와 영상을 합성하는 디코더 (Decoder)로 구성되어있다. 인코더로 추출된 영상의 특징을 디코더를 통해 픽셀 공간에 투영함으로써, 고해상도 영상을 합성하게 된다. 이와 같이, 딥러닝 기반 분할 모델은 인코더를 통해 영상의 특징을 추출하고, 디코더를 이용하여 분할 마스크를 생성한다. 따라서 딥러닝 기반 분할 모델에서도 웨이블릿 도메인 정보를 이용하여 영상 특징을 추출한다면, 분할 성능을 개선할 수 있을 것이라 가정할 수 있다. 하지만 이산 웨이블릿 변환 시, 영상을 한 단계 분해할 때 마다 다운 샘플링을 통한 이미지 크기 감소가 일어나므로 정보의 손실이 발생한다. 반면, 정상 웨이블릿 변환 (Stationary wavelet transform)은 다운 샘플링을 통한 이미지 크기 감소가 발생하지 않아, 이산 웨이블릿 변환의 단점을 보완한다.

따라서 본 연구에서는 영상 합성에 이용되던 웨이블릿 도메인 정보를 딥러닝 기반 분할에 이용하고, 이산 웨이블릿 변환의 단점을 보완하고자 정상 웨이블릿 변환을 통한 EUS 영상에서의 췌장 낭종 분할 기법을 제안하고자 한다.

2.연구 방법

본 연구에서는 강남 세브란스 병원에서 수집된 59명 환자의 EUS 영상 364장을 이용하였다. 또한, 학습 데이터와 평가 데이터를 5-겹 (Five-Fold)으로 나뉘어 교차 검증하였다.

실험에 사용된 딥러닝 기반의 베이스 모델은 두 가지로, 인코더-

디코더 (Encoder-Decoder) 기반의 SegNet [7]과 U-Net [8] 모델이다. Haar 함수를 모웨이블릿 (Mother wavelet)으로 하는 4 레벨의 정상 웨이블릿 변환을 시행하여, EUS 영상에서 수평, 수직, 대각 방향의 고주파 웨이블릿 계수를 추출하였다. 그 후, 추출된 웨이블릿 계수를 WAT 레이어 [6]를 통해 특징 추출기 역활을 하는 인코더와 결합하였다. 웨이블릿 분해 과정에서 다운 샘플링이 발생하지 않는 정상 웨이블릿 변환을 이용하였음으로, 웨이블릿 계수가 WAT 레이어 [6]에 입력되기 전, 각 인코더 레벨만큼의 컨볼루션-컨볼루션-풀링 블록을 통과함으로써, 웨이블릿 특징 추출과 다운 샘플링이 시행된다. WAT 레이어 [6]에서는 웨이블릿 특징이 두 개의 컨볼루션 블록에 나뉘어 통과함으로써, 웨이블릿 α 특징과 웨이블릿 β 특징을 추출하게 된다. 인코더의 각 레벨마다 딥러닝 네트워트에서 추출된 이미지 특징에 웨이블릿 α 특징을 곱 연산하고, 웨이블릿 β 특징을 합 연산한다. 해당 네트워크의 구조는 그림 1에 도시 되었다.

딥러닝 학습 간, 학습율 $4*10^{-4}$, 배치 사이즈 4를 설정하였으며, 아담 최적화 기법 (Adam Optimizer)과 다이스 손실 함수 (Dice loss function)를 이용하였다. 손실 함수가 10 에포크 (Epoch) 동안 감소하지 않을 시, 학습율은 0.5배 감소시켰으며, 20 에포크 동안 학습율이 감소하지 않을 시, 학습을 조기 종료 하였다. 또한, 오버피팅 (Overfitting)을 방지하기 위해, 학습 데이터에 랜덤하게 회전 (Roation), 크기 (Scale), 이동 (Translation), 반전 (Flip) 변환이 수행되었다. 분할 성능 지표로는 DSC (Dice similarity coefficient), IoU (Intersection over union)를 이용하였으며, 윌콕슨 검정 (Wilcoxon test)을 통해 통계적 유의성을 검증하였다. 추가적으로 IoU 값이 90, 70, 50를 초과하는 분할 결과의 백분율을 계산하였다.

3. 연구 결과

베이스 모델과 웨이블릿 계수를 이용하여 췌장 낭종을 분할한 결과 비교는 표 1에 나타나 있다.

SegNet을 베이스 모델로 설정한 경우, 이산 웨이블릿 변환을 이용하였을 때 평균적으로 DSC 1.4, IoU 1.5의 증가를 보이며, 정상 웨이블릿 변환을 이용하였을 때 평균적으로 DSC 1.5, IoU 1.9의 증가를 보인다. IoU 값이 50을 초과하는 비율은 86.0%, 70을 초과하는 비율은 62.5%로 정상 웨이블릿 변환을 이용하였을 때, 가장 높은 수치를 보인다. 하지만 IoU 값이 90을 초과하는 비율은 베이스 모델에서 가장 높은 수치를 보였다.

U-Net을 베이스 모델로 설정한 경우, 이산 웨이블릿 변환을 이용하였을 때 평균적으로 DSC 2.5, IoU 2.9의 성능 증가를 보이며, 정상 웨이블릿 변환을 이용하였을 때 DSC 3.4, IoU 4.3의 성능 증가를 보였다. IoU 값 50, 70, 90을 초과하는 비율은 정상 웨이블릿 변환을 이용한 모델에서 각각 84.6%, 66.1%, 21.7%로 가장 높은 수치를 보였다.

	Performance				
	DSC (std)	IoU (std)	Percentage IoU>90, %, (*n*)	Percentage IoU>70, %, (*n*)	Percentage IoU>50, %, (*n*)
Baseline 1					
SegNet	76.9^{ns} (23.2)	67.0^{ns} (24.5)	**13.5 (*n*=49)**	56.7 (*n*=206)	78.2 (*n*=284)
SegNet w/ DWT	78.3^{ns} (21.8)	68.5^{ns} (23.2)	10.2 (*n*=37)	59.0 (*n*=214)	82.6 (*n*=300)
SegNet w/ SWT	**78.4 (23.2)**	**68.9 (23.8)**	11.0 (*n*=40)	**62.5 (*n*=227)**	**86.0 (*n*=312)**
Baseline 2					
U-Net	76.0*** (25.4)	66.6*** (26.1)	13.5 (*n*=49)	57.6 (*n*=209)	79.6 (*n*=289)
U-Net w/ DWT	78.5^{ns} (24.3)	69.5* (25.1)	16.0 (*n*=58)	65.0 (*n*=236)	83.2 (*n*=302)
U-Net w/ SWT (proposed)	**79.4 (24.3)**	**70.9 (25.3)**	**21.7 (*n*=79)**	**66.1 (*n*=240)**	**84.6 (*n*=307)**

표 1. 베이스 모델들과 웨이블릿 도메인 활용 모델들의 분할 성능 비교 (*: p<0.05, ***: p<0.005, ns: no significant)

표 2에 도시된 바와 같이, 다른 딥러닝 모델들 [7-11]과 비교하였을 때, U-Net을 베이스로 하여 정상 웨이블릿 변환을 이용한 모델이 DSC, IoU 결과와 IoU 값이 90, 70을 초과하는 비율에서 가장 높은 수치를 보였다.

	Performance				
	DSC (std)	IoU (std)	Percentage IoU>90, %, (*n*)	Percentage IoU>70, %, (*n*)	Percentage IoU>50, %, (*n*)
U-Net++ w/o DS	77.3*** (25.7)	68.3*** (26.1)	14.6 (n=53)	53.4 (n=194)	73.6 (n=267)
U-Net++ w/ DS	77.9^{ns} (24.7)	69.0^{ns} (25.9)	19.8 (n=72)	53.4 (n=194)	71.6 (n=260)
Residual U-Net	74.4*** (24.6)	64.1*** (25.3)	11.3 (*n*=41)	52.3 (n=190)	75.2 (n=273)
Attention U-Net	76.4** (26.4)	67.5** (26.9)	17.4 (n=63)	61.2 (n=222)	81.8 (n=297)
SegNet	76.9*** (23.2)	67.0*** (24.5)	13.5 (*n*=49)	56.7 (*n*=206)	78.2 (*n*=284)
U-Net	76.0*** (25.4)	66.6*** (26.1)	13.5 (*n*=49)	57.6 (*n*=209)	79.6 (*n*=289)
U-Net w/ SWT (proposed)	**79.4 (24.3)**	**70.9 (25.3)**	**21.7 (*n*=79)**	**66.1 (*n*=240)**	84.6 (*n*=307)

표 2. 딥러닝 모델의 분할 성능 비교 (**: p<0.01, ***: p<0.005, ns: no significant)

4. Acknowledgements

본 연구는 2022년도 한국지능정보사회진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임 (202205240001)

5.참고 문헌

[1] Garcea, G.; Ong, S.; Rajesh, A.; Neal, C.; Pollard, C.; Berry, D.; Dennison, A. Cystic lesions of the pancreas: a diagnostic and management dilemma. Pancreatology 2008, 8, 236-251.

[2] Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN esti-mates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians 2018, 68, 394-424.

[3] Nguon, L.S.; Seo, K.; Lim, J.-H.; Song, T.-J.; Cho, S.-H.; Park, J.-S.; Park, S. Deep Learning-Based Differentiation between Mucinous Cystic Neoplasm and Serous Cystic Neoplasm in the Pancreas Using Endoscopic Ultrasonography. Diagnostics 2021, 11, 1052.

[4] Iwasa, Y.; Iwashita, T.; Takeuchi, Y.; Ichikawa, H.; Mita, N.; Uemura, S.; Shimizu, M.; Kuo, Y.-T.; Wang, H.-P.; Hara, T. Automatic Segmentation of Pancreatic Tumors Using Deep Learning on a Video Image of Contrast-Enhanced Endo-scopic Ultrasound. Journal of clinical medicine 2021, 10, 3589.

[5] Tonozuka, R.; Itoi, T.; Nagata, N.; Kojima, H.; Sofuni, A.; Tsuchiya, T.; Ishii, K.; Tanaka, R.; Nagakawa, Y.; Mukai, S. Deep learning analysis for the detection of pancreatic cancer on endosonographic images: a pilot study. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences 2021, 28, 95-104.

[6] Qu, L.; Zhang, Y.; Wang, S.; Yap, P.-T.; Shen, D. Synthesized 7T MRI from 3T MRI via deep learning in spatial and wavelet domains. Medical Image Analysis 2020, 62.

[7] Badrinarayanan, V; Kendal, A; Cipolla, R. SegNet: A Deep Convolutional Encoder-Decoder Architecture for Image Segmentation. IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence, 2017, 39.12: 2481-2495.

[8] Ronneberger, O.; Fischer, P.; Brox, T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In Proceed-ings of the International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention, 2015; pp. 234-241.

[9] Oktay, O.; Schlemper, J.; Folgoc, L.L.; Lee, M.; Heinrich, M.; Misawa, K.; Mori, K.; McDonagh, S.; Hammerla, N.Y.; Kainz, B. Attention u-net: Learning where to look for the pancreas. arXiv preprint arXiv:1804.03999 2018.

[10] Zhang, Z.; Liu, Q.; Wang, Y. Road extraction by deep residual u-net. IEEE Geoscience and Remote Sensing Letters 2018, 15, 749-753.

[11] Zhou, Z.; Siddiquee, M.; Tajbakhsh, N.; Liang, J.U. A Nested U-Net Architecture for Medical Image Segmentation. arXiv 2018. arXiv preprint arXiv:1807.10165.

P-107

딥러닝 기반 두피 유형 진단 기법 개발

서영우, 손원태, 고태식*
전북대학교 바이오메디컬공학부

Development of deep learning-based scalp inspection technique

Young Woo Seo, Won Tae Son, Taesik Go*
Division of Biomedical Engineering, College of Engineering, Jeonbuk National University, Korea
*tsgo@jbnu.ac.kr

Abstract

Many people suffer from various scalp hair problems including hair loss, dandruff, and excessive sebum. Therefore, accurate scalp hair inspection techniques are being paid more attention. However, typical scalp hair diagnostic methods are manual, subjective, and require trained experts. In the present study, we proposed a diagnostic technique for automatic identification of scalp types by utilizing a convolutional neural network(CNN)-based deep learning. The trained model can successfully detect six common scalp problems with an accuracy raging from 93.60% to 99.05% and provide a localization map highlighting the important regions in the image for diagnosing each symptom.

1. 연구 배경

세계 보건 기구(WHO)의 발표에 따르면, 성인의 약 70%가 두피 질환 문제를 겪고 있다고 한다[1]. 유전, 스트레스, 영양 불균형, 수면 부족 등은 각질, 비듬, 모낭염, 탈모와 같은 두피 질환 문제를 일으키는 중요 원인이다. 이러한 두피 질환이 장기간 지속되는 경우, 두피가 세균에 노출되기 쉽고, 염증성 및 감염성 질환이 동반되어 심각한 탈모로 이어질 가능성이 크기 때문에 다양한 두피 질환을 조기에 진단하고, 이에 맞는 관리와 치료를 받는 것이 매우 중요하다.

이러한 두피 및 모발 관리에 대한 관심이 증가하면서 관련 국내•외 수요와 시장도 지속적으로 확대되고 있다. 국민건강공단에서는 약 1000 만명으로 탈모 인구를 추정하고 있으며, 국내 탈모시장의 규모는 약 4조원 대에 이른다. 그리고 세계의 두피 및 모발 관리 시장 규모는 2021~2028년간 6.6%의 연평균 성장률로 확대되어 2028년에는 1343억 달러에 이를 것으로 예상된다[2].

두피 상태를 진단하는 가장 일반적인 방법은 피부과나 두피 관리실을 방문하여 전문가에 의한 육안 검사이다. 이러한 수동 검사 기법은 기관 방문을 위한 시간 소모와 전문가의 숙련도와 주관에 따라 진단 결과가 달라질 우려가 있다. 이에 따라, 두피 및 모발 상태를 파악할 수 있는 다양한 연구들이 진행되었다. 스마트폰과 이와 호환되는 현미경을 이용하여 두피 영상을 촬영하고 영상 처리 기법을 적용하여 모발 두께, 개수, 모공 개수 등을 파악하는 연구가 진행되었으며, 최근에는 다양한 영상 인식 및 분석 분야에 인공지능 기술이 적용되면서 두피 영상 및 딥러닝 기반 두피 상태를 진단 기법이 소개되고 있다[1, 3, 4]. 하지만, 기존의 두피 진단 기법들은 단순한 질의와 응답을 통해 두피 상태를 유추하거나 판단 근거 없이 최종 두피 상태에 대한 분석 결과만을 제공한다는 한계가 있었다.

본 연구에서는 AI-Hub의 공유 두피 영상 데이터를 활용하여 자동 두피 상태 진단 모델을 개발하였다. 이를 위해, ResNet 구조를 기반으로 6가지 유형별 모낭사이홍반, 모낭홍반농포, 미세각질, 비듬, 탈모, 피지 과다에 대한 이진 분류 모델을 구축하였다. 훈련된 모델을 기반으로 질병 유무를 판단할 수 있을 뿐만 아니라 가중치를 가시화하는 Grad-CAM 기법을 적용하여 사용자가 두피 영상 내 어떤 부위가 문제가 되는지 직접적인 heat map으로 확인할 수 있도록 사용자 친화적인 어플리케이션을 제작하였다.

2.연구 방법

학습에 사용된 두피 영상 데이터는 AI-Hub의 유형별 두피 이미지 데이터를 사용하였다[5]. 해당 두피 영상 데이터는 두피 관리 요구가 집중되어 있는 10대~70대 한국인을 대상으로 수집되었으며 양호(정상)를 포함한 미세각질, 피지과다, 모낭사이홍반, 모낭홍반/농포, 비듬, 탈모 총 7개 유형의 영상들로 구성되어 있다. 총 213,011개의 데이터를 사용하였으며, 학습용 데이터(Training data), 검증용 데이터(Validation data), 평가용 데이터(Test data)를 각각 6:2:2의 비율로 나누어서 모델을 구축하고 평가하였다.

두피에 이상이 있는 6가지 영상 데이터와 비교하여 양호(정상)상태 데이터의 양이 상대적으로 부족하였다. 따라서, 보다 균형적인 학습을 위해 케라스 라이브러리를 사용하여 데이터 증강을 적용하였다. 영상의 회전, 수평방향이동, 수직방향이동, 수평방향 뒤집기, 수직방향 뒤집기, 빈 공간 채우기 방식을 통해 부족한 양호(정상) 상태의 영상 데이터 양을 증강하였다.

두피 영상에서 특성을 효과적으로 추출하고 이에 기반하여 정확도 높은 두피 상태 분류 모델을 구축하기 위해 ResNet50 기반의 CNN 모델을 사용하였다[6]. 입력 영상으로 480x640 pixels 해상도의 RGB 두피 영상을 사용하였으며, 총 5개의 컨볼루션 계층을 통하여 6가지 두피 상태(모낭사이홍반, 모낭홍반농포, 미세각질, 비듬, 탈모, 피지과다)를 양호(정상) 상태와 각각 이진 분류하는 모델을 구축하였다.

학습 및 검증을 위한 주요 하드웨어 환경은 Geforce GTX 3090Ti GPU, AMD Ryzen 9 5950X CPU, 128GB RAM이며, 딥러닝 라이브러리인 Tensorflow를 이용하여 본 연구에서 제안한 모델을 종단 간 학습을 통해 구현하였다. 모델 최적화 알고리즘은 Adam, 손실 함수는 이진 교차 엔트로피(binary cross entropy)을 사용하였다.

3. 연구 결과

그림 1은 학습된 인공지능 모델을 활용하여 두피 유형별 분류 및 진단 정확도를 나타낸 것이다. 그 결과, 모낭사이홍반, 모낭홍반농포, 미세각질, 비듬, 탈모, 피지과다 진단 정확도가 각각 99.05%, 93.60%, 96.71%, 98.39%, 98.97%, 99.00%로 높게 나타났다.

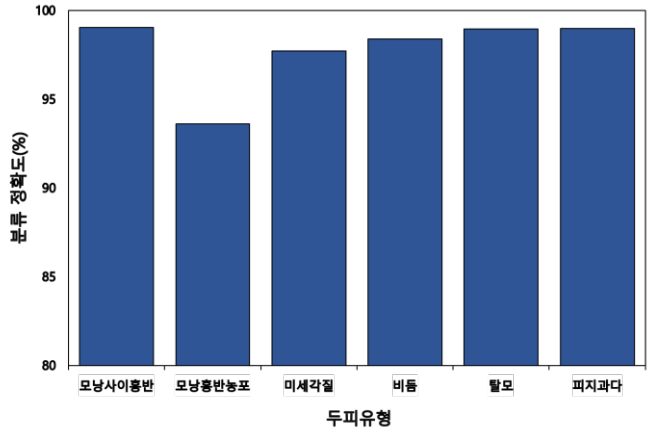


그림 1. 두피 유형 진단 정확도

또한, Grad-CAM을 적용하여 구축된 모델이 각기 다른 두피 유형 진단 시, 영상 내 부위에 따른 가중치 정도를 가시화하였다[7]. 복합적인 두피 질환 문제를 가진 두피 영상에서 각 질환 진단 모델별로 중점적으로 가중치를 부여하는 영역이 다르게 나타났다 [그림2]. 이로써 인공지능 모델이 해당 질환을 진단하기 위한 합리적인 판단임을 확인할 수 있으며, 의심되는 부위를 사용자에게 제공하는 정보로써 활용될 수 있다.

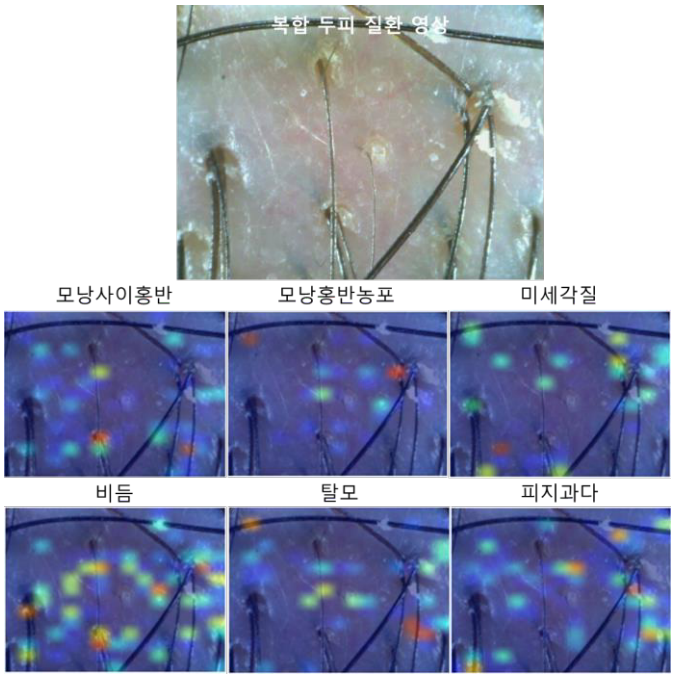


그림 2. Grad-CAM을 활용한 가중치 가시화 예시

본 연구는 유형별 두피 영상 데이터를 활용하여 딥러닝 기반 두피 상태 진단 기법을 개발하고자 하였다. 이를 통해, 사용자가 두피 질환을 자가 진단하고, 조기에 치료받을 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음 (NRF-2021R1C1C1010063).

5. 참고 문헌

[1] W. J. Chang et al., “ScalpEye: a deep learning-based scalp hair inspection and diagnosis system for scalp health.” *IEEE Access*, Vol 8, p.134826-134837, 2020

[2] Grand View Research Inc., “Hair And Scalp Care Market Size, Share & Trends Analysis Report.”, 2021

[3] W. C. Wang et al., “Development and experimental evaluation of machine-learning techniques for an intelligent hairy scalp detection system.” *Applied Sciences*, Vol 8, No. 6, 853, 2018

[4] S. Y. Jhong et al., “An expert smart scalp inspection system using deep learning.” *Sensors and Materials*, Vol. 34, No. 4, p.1265-1274, 2022

[5] 유형별 두피 이미지, AI-Hub

[6] K. He et al., “Deep residual learning for image recognition.” *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, p.770-778, 2016

[7] R. R. Selvaraju et al., “Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization.” *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, p.618-626, 2017

P-108

초고해상도 딥러닝 재구성 기술을 이용한 관상동맥 CT 영상의 화질 개선

노수민[1], 류재균[1], 출롱바타르[3], 강신형[4], 홍성완[2], 김기환[2], 심학준[1], 서정욱[2], 전병환[5]

1) 캐논메디칼시스템즈 의료영상 AI 연구센터
2) 인제대학교 일산백병원 영상의학과
3) 서울대학교 의과대학 영상의학과
4) 캐논메디칼시스템즈 CT 임상팀
5) 한국외국어대학교 컴퓨터공학부

Improvement of Image Quality in Coronary CT Angiography using super-resolution deep learning reconstruction

Su-Min Roh[1)*], Jae-Kyun Ryu[1)], Chuluunbaatar Otgonbaatar[3)], Shin Hyung Kang[4)], Seong Wan Hong[2)], Ki Hwan Kim[2)], Hackjoon Shim[1)], Jung Wook Seo[2)], Byunghwan Jeon, PhD[5)]

1) Medical Imaging AI Research Center, Canon Medical Systems Korea
2) Department of Radiology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang-Si, Gyeonggi-Do, Republic of Korea
3) Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine
4) CT Clinical Application Team, Canon Medical Systems Korea
5) Division of Computer Engineering, Hankuk University of Foreign Studies, Yongin, 17035, South Korea
*sm.roh@kr.medical.canon

Abstract

This study aimed to investigate whether a commercial deep leaning CT reconstruction method with supervised learning of ultra-high-resolution CT images (PIQE, Precise Image Quality Engine) improves the image quality (e.g., image noise, signal-to-noise ratio, contrast-to-noise ratio) and stent evaluation in coronary computed tomography angiography (CCTA) when compared with hybrid iterative reconstruction (Hybrid IR) method. PIQE reconstruction provides better results than Hybrid IR in terms of image quality and blooming artifacts in CCTA. Especially, PIQE yielded better visualization and sharpness in stents. The results indicated that the use of PIQE for coronary artery stents resulted in superior image quality to Hybrid IR.

1. 연구 배경

전산화 단층 촬영 (computed tomography, 이하 CT)은 빠른 촬영 시간, 높은 공간적 해상도, 조영제 주입 시 대조도를 얻을 수 있는 등의 장점으로 인하여 영상의학에서 가장 널리 쓰이는 영상진단장비 중 하나이다. 하지만, X-선을 사용하기 때문에, 피폭에 의한 손상의 위험이 상존한다. X-선관에 높은 전류를 인가하면, 신호를 구성하는 X-선 광자의 양이 많아지므로 높은 신호대잡음비 (signal-to-noise ratio, SNR)를 얻을 수 있지만, 전술한 피폭의 위험 때문에, 합리적으로 받아들일 수 있는 한도 내에서 가장 낮은 선량의 원칙 (ALARA 원칙, as low as reasonably acceptable)을 준수하여야 한다.

한편, CT 영상의 공간적 해상도 (spatial resolution)은 검출기 셀 크기, X-선관의 양극에서의 초점의 크기, X-선관과 검출기간의 거리, 촬영 시야 범위 (field of view) 등 여러 가지 요인에 의하여 결정되지만, 가장 중요한 결정 요인은 검출기의 셀 크기이다. 현재 CT 시장은 캐논, 지멘스, GE, 필립스가 주도하고 있는데, 최고사양의 CT의 검출기 셀의 크기는 0.5 x 0.5 ~ 0.625 x 0.625 mm^2의 수준이다. 하지만, 캐논에서 2020년 0.25 x 0.25 mm^2 크기의 검출기 셀을 장착한 초고해상도 CT (상품명 Aquilion Precision CT, 이하 "초고해상도 CT")를 출시하였다 [1]. 이 제품은 공간적 해상도에 집중하여, CT의 다른 성능 요인인 검출기 폭, 갠트리 회전 속도 등은 최고 사양에 미치지 못한다. 즉, 인체의 움직임에 대처하고, 혈관 내 조영제 분포의 균일성을 유지하기 위해서는 한 번 회전으로 긴 부위를 촬영하는 넓은 검출기 폭이 필요하고, X-선관과 검출기가 부착된 갠트리가 빠른 속도로 회전하여야 한다. 따라서, 검출기 셀 크기가 0.5 x 0.5 mm^2이고 넓은 검출기 폭과 빠른 갠트리 회전 속도를 보유한 최고사양의 CT 영상을 0.25 x 0.25 mm^2 검출기 셀 크기인 초고해상도 CT 영상의 수준으로 공간적 해상도를 높이는 것은 매우 큰 의미가 있다. 논에서는 세계 최장 16 cm의 검출기 폭과 0.275 초의 회전속도를 가진 최고사양 CT (상품명 Aquilion ONE PRISM, 이하 "최고사양 CT")를 판매하고 있다.

최근 심층학습은 영상의 잡음 제거 (denoising), 공간적 해상도 향상 (super-resolution), 영상의 스타일 변환 (style transfer) 등 다양한 영상 처리 분야에서 탁월한 성능을 발휘하고 있다. 전술한 초고해상도 CT의 영상을 목표로 삼아 심층 학습 신경망을 훈련시키면, 0.5 x 0.5 mm^2 의 최고사양 CT의 영상을 초고해상도 CT 영상의 수준으로 향상할 수 있다. 지도 학습 (supervised learning)을 위하여 같은 환자의 동시 촬영된 초고해상도 CT 영상과 최고사양 CT 영상의 pair가 필요하다. 관상동맥 CT 조영 영상 (coronary CT angiography, 이하 "CCTA")에 대하여 전술한 지도 학습에 의한 CT 영상 재구성 기술이 PIQE (Precise Image Quality Engine)이란 이름으로 출시되었다 [2]. 관상동맥의 허혈이나 폐색은 사망률 2위인 심근경색의 위험인자로서, 가느다란 관상동맥의 협착의 정도를 판정하거나 죽상경화판 (atherosclerotic plaque)의 구성 부분을 판단하는데, 높은 공간적 해상도가 필수적이다. 본 연구에서는 상기의 PIQE가 기존의 가장 흔하게 사용하는 CT 영상 재구성 방법에 (Hybrid iterative reconstruction [3], 이하 "Hybrid IR") 비하여 화질이 개선되었는지 객관적인 분석 (Objective analysis) 방법 및 스텐트가 (stent) 삽입된 실제 임상 CCTA 영상을 대상으로 고찰하고자 한다.

2.연구 방법

2.1 환자 Population

2022년 6월부터 2022년 7월까지 단일 기관에서 CCTA를 받은 11명의 환자 (평균 연령, 63.9±9.8세, 범위, 41-85세)가 검토되었다. 8명의 환자가 관상동맥 스텐트를 받았다.

요오드화 조영제에 대한 알레르기 반응, 임신, 신기능 장애(사구체 여과율 < 60mL/min) 및 임상적 불안정이 있는 환자는 제외되었다.

2.2 CT 영상 획득 및 영상 복원

ECG 게이트 스캐닝은 320-MDCT 볼륨 스캐너(Aquilion ONE PRISM, Canon Medical Systems Corporation)를 사용하여 얻었다. Detector collimation은 130 x 0.5 mm; 촬영 시야 범위는 320 mm 였다. 갠트리 회전 속도는 0.28초 였다. 관 전압은 100 kVp, 관 전류는 표준편차가 20인 자동 노출 제어 (Automatic exposure control)를 사용하였다. CT 스캔은 하행 흉부 대동맥에서 자동 블루스(automatic bolus-tracking) 프로그램을 사용하여 트리거 되었다 (트리거 임계값은 250 Hounsfield unit, 이하 HU). 80mL iohexol-370 조영제를 CT 모션 인젝터를 통해 4.5mL/sec의 속도로 전방 정맥에 주입한 후 5.0mL/sec의 속도로 30mL 식염수 세척을 수행했다. 영상 복원의 경우는 같은 원시 데이터 (raw data)에서 샤프 커널 FC-14를 적용한 Hybrid IR 및 PIQE를 동시에 영상 복원하였다.

2.3 객관적 영상 분석

영상 잡음, 신호대잡음비 및 대조도대잡음비 (Constrat-to-noise ratio, CNR)는 각 환자에 대해 Hybrid IR 및 PIQE로 재구성된 두 가지 영상 데이터 세트 모두의 동일한 위치에서 계산되었다. 영상 잡음은 피하 지방에 관심 영역 (ROI, 70 mm^2)을 배치하여 HU의 표준 편차로 결정했다. 신호대잡음비는 주 관상동맥의 각 감쇠값 (attenuation)을 영상 잡음으로 나누어 계산하였다. 조도대잡음비는 관상동맥의 HU 값과 왼쪽 대흉근의 HU 값의 차이로 측정한 다음 이를 영상 잡음으로 나눈다. 이때, 혈관벽의 포함을 피하면서 각 혈관의 직경에 따라 주관상동맥 중심에서 가능한 가장 큰 관심 영역 크기를 사용하였다.

2.4 관상동맥 스텐트 평가

스탠트 영상을 동일한 평가를 위해 창 설정 (Window settings)을 500 HU에서 1500 HU 고정하여 비교하였다. 또한 금속 스텐트 속 스트럿에서 발생하는 블루밍 인공물 (Blooming artifacts)을 평가하기 위해, 스텐트 스트럿의 정규화된 프로파일 곡선을 ImageJ 소프트웨어 (National Institutes of Health, Maryland)와 MATLAB (ver.8.2.0; Matworks, Natick, MA, USA)을 사용해 Hybrid IR 및 PIQE로 재구성된 이미지 간에 같은 위치에서 비교하였다.

3. 연구 결과

3.1 객관적 영상 분석

그림 1에서 관상동맥 CT 혈관조영술에서 스텐트가 삽입된 영역을 기존 Hybrid IR에 비해 PIQE가 전반적인 영상 품질이 향상됨을 볼 수 있다. 특히, 스텐트 부분에서 PIQE가 매우 선명하고 블루밍 인공물이 적어 보이는 것을 볼 수 있다. 또한, 영상 잡음, 신호대잡음비 및 대조도대잡음비 값을 포함하는 영상 품질의 정량적 측정을 11명의 환자에게 동일하게 확인하였다. PIQE의 영상 잡음은 15.48 ± 4.29 Hybrid IR의 잡음은 21.52 ± 5.67로 비교해서 PIQE가 심층학습으로 인해 영상 잡음을 효과적으로 제거됨을 확인할 수 있다. 신호대잡음비의 경우는, PIQE는 38.08 ± 14.56 그리고 Hybrid IR은 23.79 ± 6.86로 60.07% 증가함을 확인할 수 있다. 대조도대잡음비의 경우는, PIQE는 29.25 ± 7.54, Hybrid IR은 22.96 ± 6.71로 27.4% 증가함을 확인할 수 있다.

그림 1. 관상동맥 CT 혈관조영술 영상의 스텐트 삽입된 영역

3.2 관상동맥 스텐트 평가

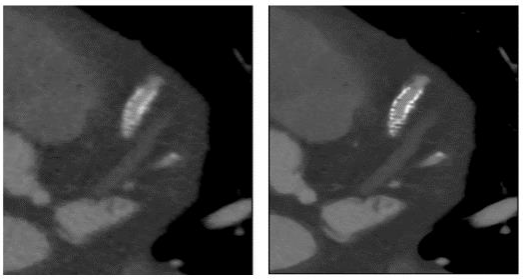


그림 2에서 PIQE (붉은색 선)와 Hybrid IR (푸른색 선)의 동일한 영역 (오른쪽 패널의 노란색 선)에서의 정규화된 이미지 프로파일을 볼 수 있다. PIQE가 블루밍 인공물이 적게 나타나기 때문에 이미지 프로파일이 날카롭고 좁은 폭의 프로파일을 볼 수 있다. 이는 PIQE가 심층학습을 통해 낮은 영상 잡음뿐만 아니라, 0.25 x 0.25 mm^2 크기의 검출기 셀을 장착한 초고해상도 CT 기반의 결과를 학습하여 높은 공간적 해상도로 영상이 복원된 결과를 보여줘 더 선명한 영상 프로파일을 제공함을 볼 수 있다.

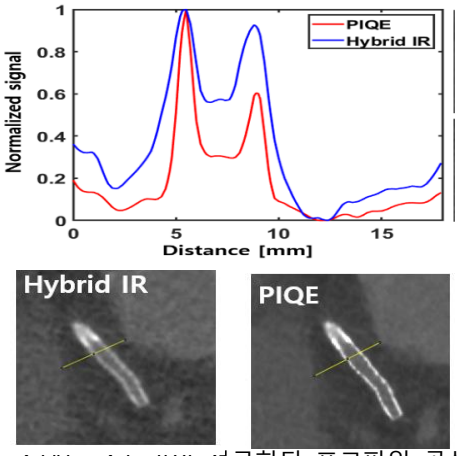


그림 2. 스텐트 스트럿의 정규화된 프로파일 곡선 확인

4. 토의 및 향후 연구 방향

본 연구에서는 심층학습을 기반으로 이미지 잡음을 효과적으로 제거하고 높은 해상도 영상을 빠르게 복원하는 PIQE 방법과 기존의 가장 흔하게 사용하는 CT 영상 재구성 방법인 Hybrid IR와 비교하여 영상 화질이 개선됨을 객관적인 분석 방법 및 스텐트가 삽입된 실제 임상 CCTA 영상을 대상으로 확인했다. PIQE가 Hybrid IR 보다 이미지 잡음은 매우 작고, 신호대잡음비 및 대조도대잡음비가 매우 향상됨을 확인했다. 특히 스텐트 내에서 블루밍 인공물이 효과적으로 적어짐에 따라 PIQE가 관상동맥 CT 혈관조영술에서 매우 유용한 기술임을 확인했다. 이를 더 정확하게 확인을 위해 많은 환자 및 정량적인 평가를 위한 추가적인 분석이 필요하다. 그리고 실제 전문 영상의학과 임상의를 통해 주관적 분석 (Subjective analysis) 평가로 실제 임상적으로 유용한지 확인이 필요하다. 마지막으로 PIQE와 Hybrid IR뿐만 아니라 다양한 영상 복원 기법들과의 비교 및 분석이 더 필요하다.

5.참고 문헌

[1] Kirsten Boedeker, Aquilon Precision Ultra-High Resolution CT: Qunatifying diagnostic image quality, July, 2018.

[2] Kirsten Boedeker, Precision-Trained Deep Learning: Redefining Cardiac Imaging, March, 2022.

[3] Hamamura T et al., The usefulness of full-iterative reconstruction algorithm for the visualization of cystic artery on CT Angiography, *Jpn J Radiol*, 2019.

P-109

딥러닝 및 자연어처리를 활용한 응급실 감염 환자 조기 예측 모형

최동현[1*], 최세원[2,3], 김윤직[3], 김성완[1,4]

서울대학교 의과대학 의공학교실[1], 서울대학교병원 정보화실[2], 서울대학교병원 응급의학과[3], 서울대학교병원 융합의학과[4]

Early prediction of infection in emergency department patients using deep learning and natural language processing

Dong Hyun Choi[1*], Sae Won Choi[2,3], Yoonjic Kim[3], Sungwan Kim[1,4]

[1]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

[2]Office of Hospital Information, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

[3]Department of Emergency Medicine, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

[4] Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

[*]donghyun369@snu.ac.kr

Abstract

Infection is a global public issue with high incidence and mortality. Early identification of infection in emergency department (ED) patients is crucial to rapidly administer antibiotics. In this study, we developed and validated a prediction model based on deep learning and natural language processing for identification of infection in ED patients afebrile at initial presentation. An artificial neural network model using patient demographics and vital signs only (Model 1), and another model using information extracted from initial ED physician notes using term-frequency-inverse document frequency along with demographics and vital signs (Model 2) were developed and compared. The area under the receiver operating characteristic curves for Models 1 and 2 were 0.78 and 0.87. Extracting information from initial ED physician notes significantly increased model performance, allowing accurate predictions of infection at early stages of ED visits.

1. 연구 배경

감염성 질환은 높은 발생률과 사망률로 인하여 전세계적으로 중요한 보건 문제이다. 응급실 방문 환자의 17% 및 중환자실 재원 환자의 54%에서 감염성 질환이 확인되었다는 선행 연구들이 있다[1,2]. 감염성 질환의 사망률은 미국 전체 사망률의 5.4%를 차지하며, 특히 감염성 질환이 진행하여 발생하는 패혈증은 90일 사망률이 30%를 넘는다[3,4].

감염성 질환, 특히 패혈증에서 환자의 예후를 좋게 하기 위해서는 조기에 항생제를 투여하는 것이 중요하다[5]. 하지만 적절하지 않은 항생제의 투약은 항생제 내성의 증가를 유발하여 보건학적으로 좋지 않은 결과를 초래할 수도 있다[6]. 따라서 조기에 감염을 정확하게 예측하는 것이 중요하다.

최근 감염 또는 패혈증을 예측하는 머신러닝 모형들이 많이 개발되었으나 많은 경우 응급실에서 얻을 수 없는 데이터들을 입력으로 필요로 한다[7,8]. 특히 혈액 검사 결과를 모형의 입력으로 필요로 하는 경우 환자의 혈액 검사 결과가 나온 이후에나 예측 모형을 적용하는 것이 가능하기 때문에 응급실에서 조기에 예측을 하는 것이 불가능하다. 응급실 환자가 내원한 직후 초기 단계에 얻을 수 있는 데이터로는 응급실 초진기록이 있는데 이를 활용할 수 있다면 예측을 훨씬 이른 시기에 정확하게 할 수 있을 것으로 예상된다.

노인이나 면역억제제를 복용하는 환자 등에서는 감염성 질환이 있어도 발열 등 증상이 나타나지 않는 경우가 많다. 발열이 없는 환자에서는 항생제의 투약이 지연되며 환자의 예후가 안 좋아질 수 있다고 알려져 있다[9]. 따라서 본 연구에서는 딥러닝과 자연어처리를 사용하여 응급실에서 발열이 없는 환자 중 감염이 있는 환자를 예측하는 모형을 개발하고자 검증하고자 하였다.

2.연구 방법

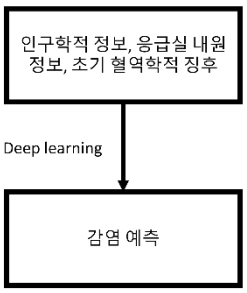
서울대학교병원 응급실에 2013년부터 2018년까지 내원한 환자들의 데이터를 사용하여 모형을 개발하고 내부 검증(internal validation) 하였다. 분당서울대학교병원 응급실에 2017년부터 2018년까지 내원한 환자의 데이터로 모형을 외부 검증(external validation) 하였다.

18세 이상의 성인 환자 중 응급실에 내원 시 발열이 없는 환자가 연구 대상이었다. 모형이 예측하고자 하는 결과 지표는 감염으로 응급실에서 균배양검사를 시행하고 항생제를 사용한 경우로 정의하였다.

2가지의 모형을 개발하였는데 모형1은 기본 정보(나이, 성별, 구급차 이용 유무, 응급실 중증도 분류, 초기 혈역학적 징후)만을 사용하는 모형이며, 모형2는 모형1에 사용된 변수에 추가로 응급실 의사 초진기록을 사용하는 모형이다(그림1). 응급실 초진기록은 문장 부호 제거, 한국어 및 영어 불용어 제거, 표제어로의 변환 등의 전처리 과정을 거친 후 term-frequency-inverse document frequency 방법을 통하여 벡터로 치환되어 모형에 사용되었다.

모형의 성능은 area under the receiver operating characteristics curve (AUC)로 평가하여 비교하였다.

(가) 모형1



(나) 모형2

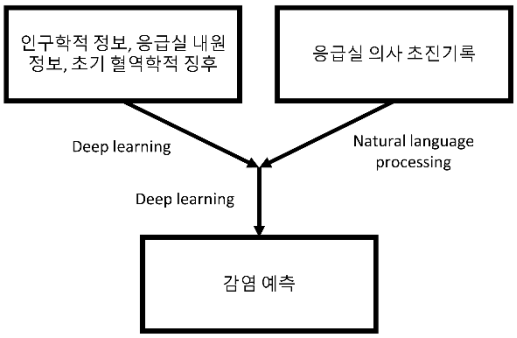
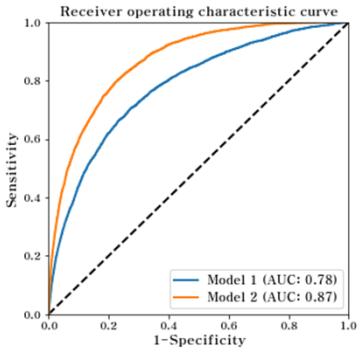


그림1. 예측 모형의 전체적인 구조도.

(가) 내부 검증 데이터셋



(나) 외부 검증 데이터셋

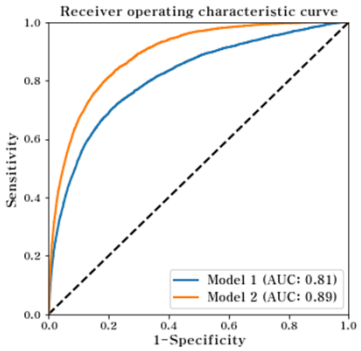


그림2. 감염 예측 모형의 AUC 성능.

3. 연구 결과

모형 개발, 내부 검증, 외부 검증을 위한 데이터셋에 총 153,613, 38,404, 85,098명의 환자 데이터가 사용되었으며, 각 데이터셋에 감염 환자의 비율은 11.3%, 11.4%, 5.1%였다. 감염 환자들의 경우 감염이 없는 환자들에 비해 나이가 더 많고(66살 vs. 59살) 남성이 많았으며(56.7% vs. 46.3%), 구급차를 타고 응급실에 내원한 경우가 더 많았다(36.6% vs. 20.7%).

내부 검증 데이터셋에서 모형2의 AUC는 0.87로 모형1의 AUC 0.78과 비교하여 유의미하게 높았다(p-value<0.001). 외부 검증 데이터셋에서 역시 모형2의 AUC (0.81)은 모형1의 AUC (0.89)와 비교하여 유의미하게 높았다(그림2). 내부 및 외부 검증 데이터셋 모두에서 모형2는 모형1과 비교하여 민감도는 유의미하게 향상시키며 특이도는 보존되는 것을 확인하였다.

본 연구에서는 자연어처리를 통해 응급실 의사의 초진기록을 활용하는 것이 감염 환자를 조기에 높은 정확도로 예측하는데 기여함을 확인하였다. 향후 개발한 모형을 응급실에 적용하여 실제 임상에서의 효과를 평가해볼 필요성이 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 Basic Science Research Program grant through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2019R1C1C1009246) 과제 및 MD-Phd/Medical Scientist Training grant through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] H. Erdem, S. Hargreaves, H. Ankarali, et al. " Managing adult patients with infectious diseases in emergency departments: international ID-IRI study." *J chemother*, Vol 33, p.302-318, 2021

[2] J-L. Vincent, Y. Sakr, M. Singer, et al. " Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017." *JAMA,* Vol 323. p.1478-1487, 2020

[3] V. Hansen, E. Oren, L. K. Dennis, et al. " Infectious disease mortality trends in the United States, 1980-2014." *JAMA,* Vol 316, p2149-2151, 2016

[4] M. Bauer, H. Gerlach, T. Vogelmann, et al. “Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis.” *Crit Care*, Vol 24, p239, 2020

[5] S. Deresinski. “Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data.” *Clin Infect Dis,* Vol 45, pS177-183, 2007

[6] M. H. Kollef. “Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients.” *Clin Infect Dis*, Vol 31, pS131-138, 2000

[7] M. Moor, B. Rieck, M. Horn, et al. “Early prediction of sepsis in the ICU using machine learning: a systematic review.” *Front Med (Lausanne)*, Vol 8, p607952, 2021

[8] M. A. Reyna, C. S. Josef, R. Jeter, et al. “Early prediction of sepsis from clinical data: the PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2019.” *Crit Care Med*, Vol 48, p210-217, 2020

[9] D. J. Henning, J. R. Carey, K. Oedorf, et al. “The absence of fever is associated with higher mortality and decreased antibiotic and IV fluid administration in emergency department patients with suspected septic shock.” *Crit Care Med,* Vol 45, E575-582, 2017

P-110

생체신호의 심층신경망 분석을 통한 박동형 ECMO의 역박동 평가

유창영[1*], 강성민[2] 최성욱[2]
강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과[1], 강원대학교 기계의용공학과[2]

Assessment of Counter-pulsation of Pulsatile ECMO with Deep Neural Network Analysis of Biological Signals

Changyoung Yoo[1*], Seongmin Kang[2], Seongwook Choi[2]
Department of Smart Health Science and Technology, Kangwon National University, Korea[1], School of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, Korea[2]
[*]yoo458@kangwon.ac.kr

Abstract

The extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) device is a prolongs the patient's life in a mechanical way when the heart and lung function are damaged and the patient cannot sustain normal cardiopulmonary function. ECMO that supplies pulsatile blood flow has been developed in the past. but there is a risk of damage to the ventricles by continuously generating a load on the heart as it does not have a counter-pulsation function, and co-pulsation with the heart occurs. In this study, the biosignal ECG and PPG are analyzed through DNN to distinguish motion artifact and reflected waves, and the patient's heartbeat and pulsatile ECMO beating in real time through the IBP obtained from the control unit and the patient are analyzed in in vitro. When a new Counter-pulsation technology is applied, an algorithm that synchronizes the heart is evaluated through in vitro experiments.

1. 연구 배경

체외막산화기(Extracoporeal Membrane Oxygenator, ECMO)는 심장과 폐의 기능이 손상된 중증의 환자가 정상적인 심폐기능을 유지하지 못하는 경우에 인공적으로 심장과 폐기능을 대신하여 펌프를 사용하여 혈액을 순환시키고 막산화기를 통하여 혈액 내 가스교환을 통해 환자의 생명을 유지시켜주는 장비이다. ECMO를 시술한 환자의 주요한 합병증은 LV Dilatation 및 폐부종인데 이것은 기존의 ECMO가 동맥에 지속적으로 높은 압력을 가할 뿐 아니라 심장에 지속적으로 혈류가 공급됨에 따라 심실내에 혈액이 정체되고 심장에 부하가 발생하는 것이 주된 원인이다[1,2]. ECMO를 적용한 환자의 생존률과 심장근에 부하를 발생시키지 않고 심실내 혈액 배출을 원활히 유지하기 위해서는 자연심장의 확장기에 박동 혈류를 공급할 수 있는 역박동 제어 박동형 ECMO의 개발이 필요하다[2]. 이를 위해 원심펌프를 사용하는 기존의 ECMO에서는 임펠러의 속도 조절을 통해 박동혈류를 생성하는 개선이 이루어진 바 있으나 박동성이 부족하고 오히려 용혈현상 등의 부작용이 발생하였기 때문에 임상적용이 이루어지지 않았다. 충분한 박동성 혈류를 가진 박동형 ECMO가 국내에서 개발된 바 있는데 Counter-pulsation 기능을 구현하지 못하여 심장과 Co-pulsation이 발생함으로써 심장에 부하 감소 효과가 낮아지는 문제점이 있었다. IABP 등은 생체신호인 심전도를 수집하여 심장의 부하를 줄여주는 역박동 기능을 구현하고 있으나 박동형 ECMO의 경우는 심전도를 통해 역박동과 Co-pulsation을 구분할 수 없는 문제점이 있다.

최근 고압의 산소탱크의 압력과 솔레노이드 장치, 공압에 의해 수축하는 폴리머 혈액주머니를 사용함으로써 밸브를 사용하지 않고도 박동혈류를 체내에 공급하는 ECMO가 개발되었다[3]. 또한, 심층신경망 기술을 사용하면 동잡음이나 반사파에 영향을 받는 PPG 또는 IBP 신호를 더욱 정밀하게 분석하여 Counter-pulsation 여부를 판정할 수 있다.

본 연구에서는 역박동 제어를 위해 심전도와 PPG(또는 IBP) 신호를 정밀하게 분석하고 동잡음, 심장에 의한 박동, ECMO에 의한 박동을 정밀하게 감지한 후, 이를 토대로 환자의 심장에 따라 역박동 제어되는 박동형 ECMO의 제어시스템을 개발하였다. 그리고 다양한 심장과 ECMO의 박동 조건에서 제안한 심층신경망이 Counter-pulsation과 Co-pulsation을 정확히 판정할 수 있는지를 평가하였다. 마지막으로 환자의 심장박동이 갑자기 변했을 때, 제안한 역박동 제어 시스템의 Counter-pulsation 성공율을 측정하였다.

2.연구 방법

본 연구를 위해 제작된 박동형 체외막산화기는 소형 폴리머 재질의 혈액주머니를 직렬로 연결하여 솔레노이드 밸브를 사용하여 순차적으로 산소탱크의 고압산소를 전달할 수 있는 공압회로를 제작하여 혈액주머니에 압력을

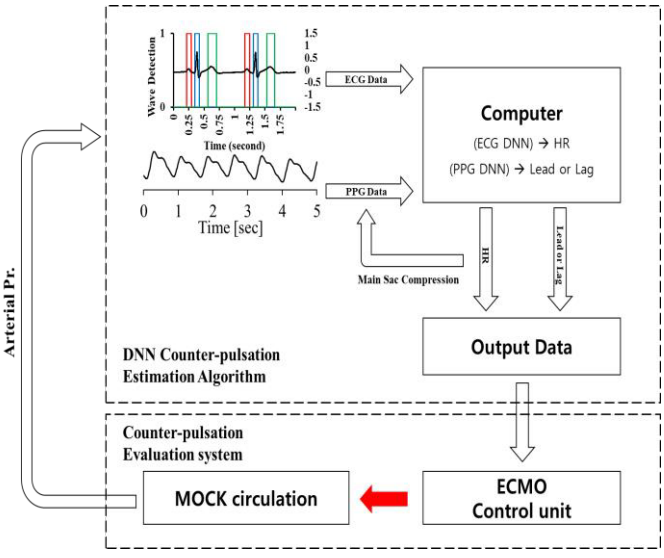


그림 1. 역박동 제어 알고리즘 블록다이어그램

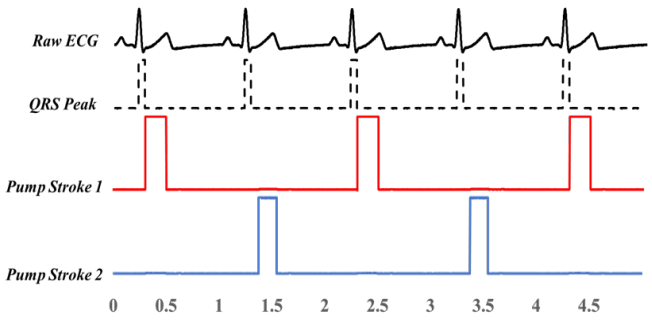


그림 2. 심전도의 HR과 일치하는 박동수를 가진 박동형 ECMO의 동작 신호

전달하여 공압을 동력원으로 사용하여 혈액주머니를 수축시켜 박동혈류를 발생시켰다. 수축된 혈액주머니는 에어펌프를 사용하여 내부 공기를 외부로 강제로 배출시켜 혈액주머니를 음압을 통해 빠르게 이완시켜 혈액의 흡입압을 증가시키도록 제어부를 구성하였다. 본 연구를 위해 제작된 박동형 체외막산화기의 역박동 제어는 다음 그림 1과 같이 ECG와 PPG을 DNN 학습을 통해 박동시점을 결정하였으며 박동형 체외막산화기의 제어부에서 혈액주머니를 수축시키는 시점과 체외실험의 압력데이터를 같이 실시간으로 분석하였다. DNN 학습을 진행하는 컴퓨터의 경우 출력 데이터로 HR와 Delay Time을 결정하는 변수를 출력데이터로 박동형 체외막산화기의 제어부로 전달한다. HR는 ECG와 PPG를 통해 노이즈와 PVC 등 비정상 데이터를 구분한 평균적인 HR를 출력 데이터로 전달하며 Delay Time은 그림 2와 같이 현재의 비동기화되어 동작하고 있는 박동형 체외막산화기를 실시간 데이터를 통해 지속적으로 모니터링하여 심장의 주기로부터 그림 2와 같이 Time Lead, Stay, Lag를 결정하여 제어부와 통신하여 순차적으로 역박동 제어가 이루어 지도록 알고리즘을 구성하였다. 실험은 모의순환 장치 내에서 체외실험을 진행하여 역박동 제어 시스템을 평가하였으며 심장의 역할을 대신하는 심실보조장치와 박동형 체외막산화기를 연결하여 BPM을 설정하여 실험을 진행하였다. 모의순환장치는 Reservoir와 Compliacne Chamber에 압력 및 유량을 확인하였으며 각 서로 상이한 BPM에서 Co-pulsation과 Counter-pulsation이 발생하는 것을 확인하였다.

3. 연구 결과

모의순환장치 내에서 박동형 혈액펌프와 심실보조장치를 연결한 회로를 구성하여 Reservoir의 내부 압력을 인체와 유사한 10~15mmHg로 설정하여 Preload를 유지한 상태로 실험을 진행하였다. Compliance Chamber의 압력변화는 인체의 대동맥 압력을 모사하였으며 Afterload로 표시하여 압력이 100~130mmHg가 유지되도록 설정하였다.

Compliance Chamber와 Reservoir의 사이에는 1/2" 튜브를 연결하여 지속적으로 순환되는 시스템을 제작하였으며 중간의 저항을 조절할수 있는 저항조절장치를 두어 인체의 저항성분을 모사하여 Afterload를 조절하였으며 Compliance Chamber에는 공기층을 두어 인체 혈관의 탄성성분을 모사하여 결과를 측정하였다. 그림 3의 (a)와 (b)는 Afterload가 100~123mmHg일 때 평균유량은 3.5L/min으로 관찰되었으며 0L/min까지 혈류가 감소하는 박동혈류의 특성을 확인할 수 있었다. 또한 제어부에서 PUMP1과 PUMP2가 동작되는 신호를 Afterload와 Flow와 동시에 수집하여 박동형 체외막산화기에 의해 발생하는 혈류와 혈압을 확인하여 박동형 체외막산화기의 혈액펌프에 의해

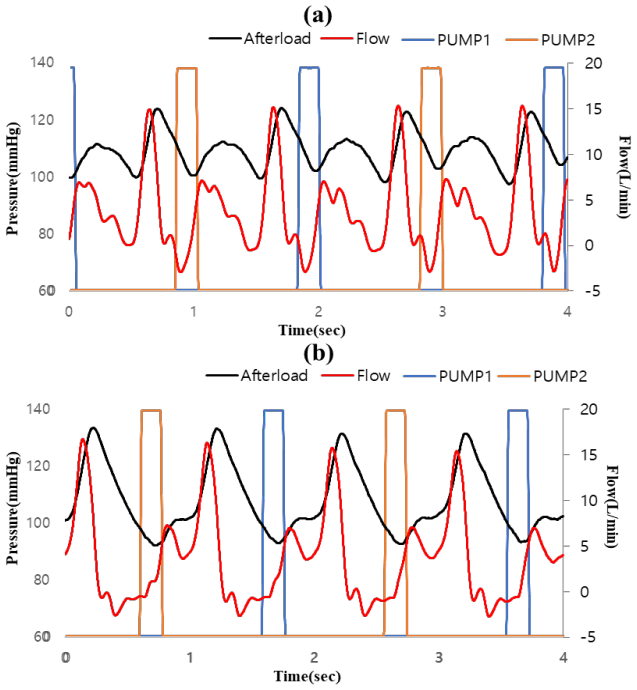


그림 3. 박동형 체외막산화기의 (a) Counter-pulsation에 의한 IBP (b) Co-pulsation에 의한 IBP 신호

발생한 신호와 심실보조장치에 의해 발생된 신호를 판정하는 기준을 확인하여 학습데이터를 구성하였다. 또한 Afterload를 실시간으로 확인하여 심장에 발생하는 압력을 통해 현재 심장과 박동형 체외막산화기가 Counter-pulsation으로 동기화 되어 동작하는지 Co-pulsation으로 동기화되어 동작하는지 판정하는 기준점으로 판단하여 결과데이터를 작성하였다. 심실보조장치와 박동형 체외막산화기를 역박동 제어를 통해 혈액회로 내 혈류역학적 변화를 지속적으로 확인하여 본 연구에서 제시한 새로운 역박동 제어를 통해 기존에 확인이 불가능한 Co-pulsation과 Counter-pulsation의 발생을 토대로 지속적으로 Time Lead와 Lag를 통해 심장과 역박동을 유지 가능하도록 하였으며 기존의 체외막산화기와 다르게 환자의 심장기능 회복과 합병증을 방지하며 실용화 또한 향상될 수 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부,식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기 연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 1711138314, KMDF_PR_20200901_0159-02)

5.참고 문헌

[1] Dodonov, Mikhail, et al. "Efficacy of Pulsatile Flow Perfusion in Adult Cardiac Surgery: Hemodynamic Energy and Vascular Reactivity." *Journal of Clinical Medicine*, 2021

[2] Ostadal, Petr, et al. "Electrocardiogram-synchronized pulsatile extracorporeal life support preserves left ventricular function and coronary flow in a porcine model of cardiogenic shock." *PLoS One*, 2018

[3] C. Y. Yoo, S. M. Kang, and S. W. Choi. "Preload control of the increased outflow of a dual pulsatile extracorporeal membrane oxygenator." Journal of Mechanical Science and Technology, 2022

P-111

갑상선 수술 기록지 자동생성을 위한 딥러닝 기반 2단계 프레임워크

손지예†[1,2], 박혜련†[1,2], 곽정원[1,2], 김수진[3,4], 김성훈[3,4], 서아정[3,4], 안종혁[3,4], 이규언[3,4], 최진욱*[2,4,]

1 서울대학교 협동과정 바이오엔지니어링전공

2 서울대학교 융합전공 혁신의과학전공

3. 서울대학교병원

4. 서울대학교 의과대학

Deep learning based 2-step framework for automatic generation of thyroid operation record

Jiye Son[1*], Hyeryun Park[1], Jeongwon Kwak[1], Su-jin Kim3, Seonghoon Kim3, Ahjung Seo3, Jonghyuk Ahn3, Kyu-eun Lee3 and Jinwook Choi*2,4,5

1 Interdisciplinary Program for Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Seoul

2 Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University, Seoul

3 Seoul National Univerity Hospital, Seoul

4 College of Medicine, Seoul National University, Seoul

†equal contribution, *Corresponding author

Abstract

For the generation of thyroid surgical operation note, we proposed a two-step framework based on deep learning model. Using proposed framework, we generated Korean thyroid operation records from thyroid surgical note which are in free-style. In step-1, the NER model, KoELECTRA finetuned on our dataset, extracts 18 items which are necessary to thyroid operation record. Then, in step-2, the detailed items are extracted and standardized by post-processing using regular expression. This framework creates a standardized operation record from free-style text, achieving a macro F1 score of 0.91 in the NER step. Through this proposed deep learning based framework, Korean thyroid operation records can be generated automatically.

1. 연구 배경

수술 기록지는 수술 과정에 대한 세부 정보들을 기록하는 문서로, 수술 경과에 따른 수술 방법 분석도 포함하여 다양한 후속 연구에 사용될 수 있는 중요한 의료 데이터 중 하나이다. 수술 정보는 수술이 모두 끝난 후 의료진이 수술기록지를 직접 작성함으로써 텍스트 혹은 일러스트 형태로 기록된다. 하지만 이 과정은 의료진의 업무 부담으로 이어질 수 있고, 수술 시점과 기록 시점의 간격에 의해 일부 정보가 누락될 수 있다. 또한, 작성자 마다 표현이 다르기 때문에 정규화된 수술기록지 작성에 어려움이 있고, 이러한 비정규화된 데이터는 후속 연구에 활용하기 쉽지 않다.

본 연구에서는 의료진의 구술을 기반으로 생성된 텍스트를 이용하여 정규화된 갑상선 수술기록지를 자동 생성하는 딥러닝 기반의 2단계 프레임워크를 제안한다. 본 프레임워크는 음성 인식 시스템을 통한 의료진의 수술 정보에 대한 음성 데이터의 텍스트화를 전제한다.

수술기록지는 '나이', '성별'과 같이 모든 환자에게서 일정한 형태를 가지는 항목 뿐 아니라, '동결절편 검사 결과'와 같이 환자마다 내용의 형태가 차이 나는 항목이 모두 포함한다. 그렇기 때문에 특정 패턴을 인식하여 정보를 추출하는 정규표현식 기반의 시스템으로는 수술기록지 항목을 모두 추출하는 것에 한계가 있다. 이를 극복하기 위해 본 연구에서는 딥러닝 모델을 사용한 개체명 인식으로 접근하였고, 이를 통해 다양한 형태로 등장하는 수술기록지 항목을 추출할 수 있었다.

개체명 인식은 주어진 텍스트로부터 특정 개체를 찾아주는 자연어 처리 문제 중 하나이다. 최근 자연어 처리에서 딥러닝 모델들이 뛰어난 성능을 보이고 있으며[1], 특히 BERT[2], ELECTRA[3]와 같은 트랜스포머 기반의 사전 학습 모델들이 대표적이다. 이후에는 한국어 학습 데이터로 사전학습된 KoBERT[4], KoELECTRA[5] 도 등장하였다.

본 연구에서는 KoELECTRA를 구축한 한국어 갑상선 수술 데이터로 파인튜닝하여 수술기록지 항목을 추출하고, 추출된 내용으로부터 세부 항목을 추출하고 정규화하여 최종적인 갑상선 수술기록지를 생성하는 자동화 시스템을 개발하였다. 또한 본 시스템은 수술 내용을 직관적으로 전달하기 위하여 생성된 수술기록지의 일부 항목을 간단한 매칭 알고리즘을 통해 일러스트로 표현한다.

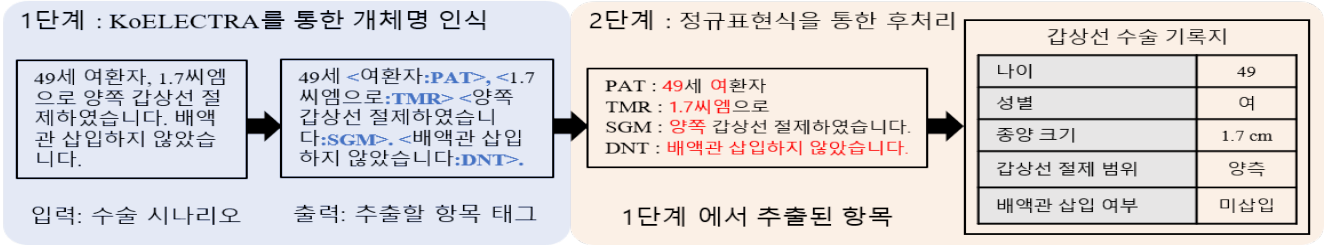


그림 1 그림 4 프레임워크 전체 개요. 파란색으로 표시된 알파벳은 태그명을 의미함. PAT:환자 정보, TMR:종양 정보, SGM:수술 방법, DNT:배액관 삽입 여부

2.연구 방법

2.1. 데이터 구축

딥러닝 모델 학습을 위해 구축한 데이터는 환자들의 수술 정보이므로, 본 연구는 IRB 승인을 받은 후 진행되었으며, 모든 환자의 개인정보는 익명화하였다.

2020년 7월 1일부터 2021년 6월 30일까지 서울대학교병원에서 갑상선 수술을 받은 약 740명 환자의 수술 정보를 수집하였고, 이를 기반으로 시나리오를 생성하였다. 시나리오란, 의료진이 수술 정보에 대해 구술한 것을 음성 인식 시스템을 통해 변환한 텍스트를 의미하고 갑상선 전문 의료진에 의해 생성되었다.

전체 데이터셋은 총 741개로 구성되었으며, 학습 데이터 592개, 검증 데이터 74개, 그리고 테스트 데이터로 75개를 사용하였다.

2.2. 수술기록지 항목 추출을 위한 2단계 프레임워크

본 논문에서 제안하는 프레임워크는 그림1과 같은 2단계로 구성되었다. 딥러닝 모델의 학습은 많은 양의 데이터를 필요로 하며, 구축된 데이터셋의 학습 데이터는 약 600개로 35개의 항목을 학습하기에는 데이터의 크기가 충분하지 않았다. 이를 해결하기 위하여, 2단계로 구성된 프레임워크를 고안하였다. 1단계에서는 35개 항목의 상위 항목인 18개 항목을 우선 추출하였고, 2단계에서는 1단계에서 추출된 내용으로부터 세부항목을 추출하였다. 예를 들어, '나이'와 '성별'은 모두 '환자 정보'에 대한 항목이므로, 2개의 항목들은 상위 항목 '환자 정보(PAT)'로 재정의하였다. 1단계에서는 '나이'와 '성별' 모두 '환자 정보(PAT)'로 추출하였고, 2단계에서는 후처리를 통해 '나이', '성별'을 세부 추출하였다. 이 과정에서, 정규화도 함께 진행하였다. 해당 예시는 그림1의 'PAT'에서 보여진다.

1단계를 위해 KoELECTRA를 2.1에서 구축한 학습 데이터에 정의한 18개의 상위항목을 추출하도록 파인튜닝하였다.

2단계에서는 추출된 18개 항목들에서 35개의 세부 항목을 추출하고 정규화하는 후처리가 이루어진다. 이 단계에서는 정규표현식이 사용되었다.

3. 연구 결과

1단계 모델의 성능은 Precision, Recall, F1 점수로 평가하였으며, 그 결과는 표 1과 같다. KoELECTRA가 의료 도메인이 아닌 일반 도메인의 데이터에서 사전학습되었음에도 불구하고, 18개 항목에 대한 macro F1 점수 0.91을 달성하며 상당히 좋은 성능을 보였다.

각 항목의 개별적 성능을 분석한 결과, '환자정보(PAT)'와 같이 일정한 표현으로 등장하는 항목들은 거의 1에 가까운 F1 성능을 보였지만, 데이터가 매우 적거나, 다양한 표현으로 등장하는 항목들은 상대적으로 낮은 F1 점수를 보였다. 특히, 데이터가 적은 항목 중 하나인 '림프절 전이 여부(LNT)'와 환자마다 다른 내용을 가졌던 '기타(ETC)' 항목은 F1 점수 0.5로 가장 낮은 점수를 가졌다.

2단계는 시각화 결과와 함께 정성적으로 평가할 수 있었으며, 구축된 데이터 총 741개에 등장하는 표현들에 대해서는 오류 없이 정규표현식으로 추출 및 정규화가 가능함을 확인하였다. 하지만, 정규표현식의 특성 상 정의된 표현식을 벗어난 데이터에 대해서는 오류가 발생할 수 있다는 한계가 있다.

본 연구에서는 데이터셋의 크기와 표현의 다양성에 따라 성능 차이가 있을 수 있음을 확인하였고, 이를 기반으로 추후에는 더 다양한 표현을 포함하는 데이터셋을 구축하여 이러한 항목들에 대한 모델의 성능을 향상시킬 수 있을 것이다.

Tag	Precision	Recall	F1 score	Support
PAT	1.00	1.00	1.00	592
TMR	0.97	1.00	0.99	567
ATM	0.98	0.98	0.98	282
DXN	0.98	0.98	0.98	651
LNT	0.40	0.67	0.50	31
SGM	0.92	0.94	0.93	787
LNR	0.96	0.97	0.97	545
ETI	0.97	0.98	0.98	513
LNE	0.95	0.97	0.96	438
NEM	1.00	1.00	1.00	537
RLN	0.99	1.00	0.99	704
SLN	1.00	0.92	0.96	117
PRT	0.95	0.98	0.97	724
RNS	0.67	1.00	0.80	11
COM	0.97	0.97	0.97	580
DNT	0.97	0.99	0.98	577
FZS	0.95	0.95	0.95	367
ETC	0.46	0.55	0.50	72
Macro	**0.89**	**0.94**	**0.91**	**8095**

표 1 KoELECTRA의 개체명 인식 결과

4. Acknowledgements

이 연구는 서울대병원의 지원을 받아 수행하였음. (800-20200293)

5.참고 문헌

[1] Maryam Habibi, Leon Weber, Mariana Neves, David, L. Wiegandt and Ulf Leser. 2017. Deep learning with word embeddings improves biomedical named entity recognition. Bioinformatics. http://10.1093/bioinformatics/btx228

[2] Jacob Devlin, Ming-Wei Chang, Kenton Lee, and Kristina Toutanova. 2019. BERT: Pre-training of deep bidirectional transformers for language understanding. In Proceedings of the 2019, Conference of the North American Chapter of the Association for Computational Linguistics: Human Language Technologies, Volume 1 (Long and Short Papers), pages 4171–4186.

[3] Kevin Clark, Minh-Thang Luong, Quoc V. Le, and Christopher D. Manning. 2020. ELECTRA: Pretraining text encoders as discriminators rather than generators. International Conference on Learning Representation.

[4] https://github.com/SKTBrain/KoBERT

[5] https://github.com/monologg/KoELECTRA

P-112

ALS 진행 예측을 위한 잠재 상태 연속 시간 히든 마르코프 모델

최민[1] , 홍윤호[2*] , 이보름[1*]

광주과학기술원 의생명공학과[1]

서울대학교병원 신경과[1]

Latent state continuous-time Hidden Markov Model for predicting ALS progression

Min Choi[1] , Yoonho Hong[2*] , Boreom Lee[1*]

Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Korea[1]

Neurology, Seoul National University Hospital, Korea[2]

*nrhong@gmail.com , *leebr@gist.ac.kr

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a complex and progressive neurodegenerative disease with a significantly lower life expectancy at onset. In order to better determine the treatment method of patients, it is essential to quickly understand the progress of the disease. The ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) is the most widely used tool to assess the progression of disorders such as patient motor, respiration, bulbar. In this study, we investigate HMM model using latent continuous-time Markov Chain based on longitudinal ALSFRS total score. Proposed methods were able to estimate the mortality rate over time in the current disease state and the mean times required for each state-specific transition, demonstrated to be a useful ALS progression staging model.

1. 연구 배경

근위축성 측삭경화증 (ALS)은 성인에게 나타나는 진행성 신경 퇴행 질환으로 척추, 숨뇌, 피질의 운동 신경세포 상실로 인한 수의근의 마비로 야기된다. 이 병의 실제 원인은 아직 알려지지 않았으며, 진행과 결과에서 상당한 가변성을 가지고 있어, 만족스러운 예측을 어렵게 한다. 따라서 현재 사용되고 있는 ALS의 치료법은 수명을 연장하고 증상을 완화시키는 것을 목표로 하고 있다 [1].

ALS 진행 정도를 평가하기 위해 가장 널리 사용되는 기능성 척도는 ALS 기능 등급 척도 (ALSFRS) 또는 개정 형식인 ALSFRS-R 이다. ALSFRS는 일반적으로 병이 진행되는 중에 환자에게 여러 번 조사하는 설문지를 기반으로 측정하여 걷기와 계단 오르기, 호흡, 말하기, 삼키기, 복장의 자율성 등 운동과 연관된 기능을 평가한다. 척도의 구성 요소는 총 운동 작업, 미세 운동 작업, 숨뇌 기능 및 호흡 기능을 포함하는 네 가지 영역으로 나뉜다. 그러나 척도의 구성요소가 모두 균등하게 가중치가 부여되지는 않고, 3개의 질문이 각각 운동 작업과 숨뇌 능력의 평가를 단 1개의 질문만이 호흡 능력을 평가한다 [2].

다양한 ALS의 스테이징 방법이 재활을 위한 도구, 신속한 기능의 평가, 서로 다른 치료 모델의 비교, 바이오마커 분석 등에 사용하기 위해 제안되어 왔다. 가장 널리 연구된 방법은 Milano-Torino (MiToS) 기능성 스테이징과 King의 임상 스테이징 시스템이다. MiToS 시스템은 0에서 5까지의 6단계를 사용하여 ALSFRS-R에 의해 평가되는 기능 능력에 초점을 두며, 0단계는 정상을 5단계는 사망을 나타낸다. King 시스템은 1부터 5까지 5단계를 사용하여 임상 연관성과 호흡부전 등으로 측정되는 질병 부담을 기반으로 하며, 1단계는 증상의 시작을 5단계는 사망을 나타낸다. 킹스 시스템은 ALSFRS-R 점수를 기반으로 하지 않지만 92%의 일치성을 갖기에 해당 점수로 추정할 수 있다 [3].

본 연구는 ALS 환자의 시퀀스 데이터 패턴을 바탕으로 군집화하여 각 기능 등급 별 새로운 스테이징 시스템 구축을 목표로 한다. 이를 위해 가장 일반적으로 사용되는 시계열 데이터를 다루는 그래프 모델인 Hidden Markov Model (HMM)을 이용한다. 하지만 일반적인 HMM은 시간 간격이 동일한 이산 데이터만 취급이 가능하기에 연속적인 시간의, 이산적 상태를 표현할 수 있는 continuos-time HMM (ctHMM)과 시간 경과에 따른 위험 상태 (또는 사망 상태) 전환율 산출이 가능한 latent state Markov Chain을 결합한 모델을 사용한다. 또한 질병 연관 인자를 공변량으로 사용하여 질병 진행에 예측에 대한 정확성을 높였다 [4].

2. 연구 방법

본 연구에 사용된 데이터는 PRO-ACT 웹사이트 https://ncri1.partners.org/ProACT에서 다운로드한 Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials (PRO-ACT) 저장소에서 얻었다. PRO-ACT 데이터 세트에는 23개 임상시험에 참여한 10,000명 이상의 환자가 포함되어 있으며 질병 발병 시간과 부위, ALSFRS 설문지, 인구통계, 실험실 및 치료 데이터와 같은 정보가 포함된 13개의 테이블로 나뉜다.

위의 테이블 중 환자에 대한 시간 경과에 따른 ALSFRS의 총합 점수를 HMM 모델 구축을 위한 종적인 변화 데이터로 사용하였다. 나이, 성별, onset delta는 체류 시간과 연관성을 고려하여 전환율을 모델링하기 위해, onset site는 환자의 초기 상태 분포를 모델링하는 공변량으로 설정되었다. 전처리 과정으로 측정 단위에서 불일치를 수정하고 중복된 레코드 제거 및 3-12개월 동안 ALSFRS-R 기울기를 추정할

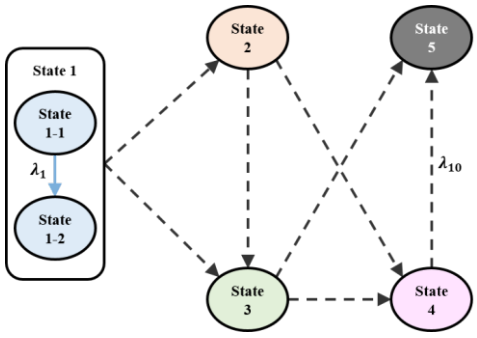


그림 1. 상태 공간. 스테이트 1은 잠재적 스테이트 2개로 구성되어 있으며 스테이트 5는 사망을 나타낸다.

수 없는 데이터를 제외하여 총 3,058명의 피실험자가 사용되었다.

HMM은 총 6개의 상태로 구성되며 이 중 1과 2는 같은 상태를, 6은 사망 상태를 나타낸다. 전환율 매트릭스 $\boldsymbol{\Lambda}$와 전환율 λ_l, 초기 분포 $\Pi = (\pi_1, \pi_2, \pi_3, \pi_4, \pi_5, \pi_6)$에 대한 수식은 다음과 같다.

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_{11} & \lambda_1 & \lambda_2 & \lambda_3 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_{22} & \lambda_4 & \lambda_5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_{33} & \lambda_6 & \lambda_7 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda_{44} & \lambda_8 & \lambda_9 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda_{55} & \lambda_{10} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda_{66} \end{bmatrix}$$

$$log(\lambda_l) = \beta_0^{(l)} + \beta_1^{(l)} \cdot age + \beta_2^{(l)} \cdot gender + \beta_3^{(l)} \cdot onset\ delta$$

$$log\frac{\pi_k}{\pi_1} = \gamma_0^{(k)} + \gamma_1^{(k)} \cdot onset\ site$$

3. 연구 결과

ALS는 병의 진행이 비가역적이기 때문에 HMM 모델 구성 시 역방향으로 상태가 변하는 것을 표현하지 않았다. 또한 1과 2에서 곧바로 사망 상태로 들어가지 않도록 구성해 급격한 상태 변화는 통제되었다.

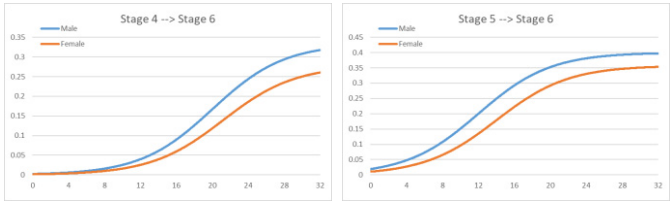


그림 1. 시간 경과에 따른 스테이지 4와 5에서 스테이지 6 (사망)에 이르는 비율 추정

그림 2.는 시간 경과에 따라 스테이지 4와 5에서 사망 스테이지 6에 이르는 정도의 결과이다. 시간 경과에 따라 스테이지 4에서 사망에 이르는 비율보다 스테이지 5에서 사망에 이르는 비율이 남성과 여성 모두에서 더 높은 것을 확인 할 수 있다. 또한 남성이 여성에 비해 사망에 이르는 정도가 더 높다는 것을 확인할 수 있으며 이는 ALS가 남성에게 발병률과 유병률, 사망률 모두 높다는 이전 연구 결과와 일치한다.

그림 3.은 연령대 별 특정 추정 전환 강도에 해당하는 상태 변화를 나타낸다. 해당 그림을 사용하면 다양한 연령에서 어떤 전환율이 가장 강한지, 어디서 비율이 작아지기 시작하는지 전체적으로 파악 가능하다. 그림의 화살표에 나타난 값은 연령에 따라 추정된 평균 전환 시간으로 대응할 수 있다. 60-64세 피시험자의 경우 남성과 여성의 질병 상태 변환에 걸리는 시간에 많은 차이가 나타나는 것이 확인되며 다시 한 번 남성이 여성에 비해 ALS 질병에 취약함을 확인 할 수 있다. 하지만 70-74세가 될 경우 남성과 여성에게 질병 상태 전환에 걸리는 시간이 큰 차이가 나지 않는 것을 볼 수 있다. 또한 60-64세에 비해 70-74세에서 전반적인 질병 상태 전환에 걸리는 시간이 급격히 감소한 것으로 나타난다. 이는 나이가 질병의 유병률과 사망률에 크게 관여하는 요인이며, 일정 나이부터는 성별에 따른 차이보다 나이에 따른 차이가 크게

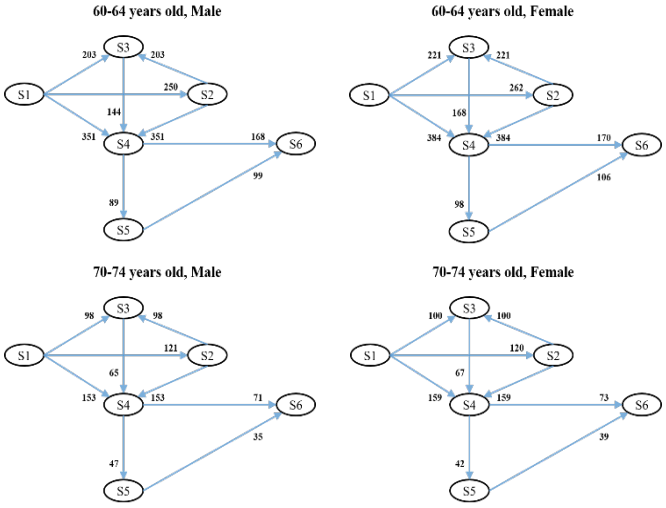


그림 3. $\boldsymbol{\Lambda}$의 상호간 전환율의 사후 평균 추정값

나타난다는 것으로 해석된다.

결과적으로 latent state를 이용한 continuous-time HMM 모델은 ALS 병의 진행에 따른 상태 변화 예측에 기대할만한 성능을 보여준다. King 스테이징 방법과 MiToS 스테이징 방법은 각각 병의 증상 또는 기능 평가에 초점을 둔 ALS 스테이징 시스템으로 특정 스테이지 영역에서는 뛰어난 분류 능력을 보여주지만 이외에는 급격히 성능이 낮아지는 문제가 있다. Latent ctHMM은 이를 대신하여 ALS 환자에 대한 새로운 스테이징 방법을 제안할 수 있는 모델로 사용될 가능성이 있다. 이를 위해서는 ALSFRS에서 총합 점수의 사용이 아닌 운동, 호흡, 숨뇌 영역의 각 점수를 따로 사용하여 다변량 입력값을 사용할 필요가 있을 것이며, 또한 이번에 사용되지 않은 더 많은 공변량의 사용을 통한 연구가 필요할 것이다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 광주과학기술원 "GRI(GIST연구원) 생명의과학융합연구소"의 지원을 받아 수행된 연구임.

5.참고 문헌

[1] Rowland, Lewis P., and Neil A. Shneider. "Amyotrophic lateral sclerosis." *New England Journal of Medicine,* Vol 344, No.22, p.1688-1700, 2001

[2] Cedarbaum, Jesse M., et al. "The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function." *Journal of the neurological sciences,* Vol 169, No.1-2, p.13-21, 1999

[3] Roche, Jose C., et al. "A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis." *Brain,* Vol 135, No.3, p.847-852, 2012

[4] Lange, Jane M., and Vladimir N. Minin. "Fitting and interpreting continuous-time latent Markov models for panel data." *Statistics in medicine,* Vol 32, No.26, p.4581-4595, 2013

P-113

주사기 펌프의 초기 동작 제어 알고리즘

권소윤[1,2], 이경진[1], 이정찬[3*]
서울대학교 대학원 협동과정 바이오엔지니어링[1]
서울대학교 대학원 융합전공 혁신의과학[2]
서울대학교 의과대학 의공학교실[3]

Initial operation control algorithm for syringe pump

Soyoon Kwon[1,2], Kyoung Jin Lee[1], Jung Chan Lee[3*]
Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Republic of Korea[1]
Integrated Major in Innovative Medical Science, Graduate School, Seoul National University, Republic of Korea[2]
Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea[3]
*ljch@snu.ac.kr

Abstract

Syringe pumps are used when continuous administration of short-life drugs such as inotropic agents, vasodilators, insulin, and heparin is required. The problem with syringe pump is that the start-up delay time occurs. The start-up delay time increases under low flow rates and high-pressure conditions in the injection line. In hemodialysis machine, Syringe pumps for the purpose of transferring heparin to prevent clotting of blood are generally used at low flow rates at high pressures in the injection line. The most frequent hemodialysis alert alarm is caused by blood clotting. Accordingly, accurate flow rate of heparin is important to prevent blood clotting, and it is necessary to reduce the start-up delay time of the syringe pump in the hemodialysis machine at high pressure and low flow rates. Therefore, to overcome the start-up delay time problem of syringe pumps in hemodialysis, we design a syringe pump structure including a load cell and propose an initial operation control algorithm that determines a fast start period using load cell values and pressure values.

1. 연구 배경

주사기 펌프는 혈관 수축제, 승압제, 인슐린, 그리고 헤파린과 같은 반감기가 짧은 약물의 지속적인 투여가 필요할 때 사용된다. 신생아, 소아 마취, 만성질환자를 포함한 환자를 대상으로 의료 현장에서 빈번히 사용되는 의료기기이다[1]. 신생아 및 소아의 경우, 일반적으로 낮은 유량 (0.5 – 2 ml/h)으로 주입한다[2]. 또한, 혈액투석기에 포함된 혈액의 응고를 방지하는 헤파린 전달 목적의 주사기 펌프도 보편적으로 낮은 유량으로 사용되고 있다.

주사기 펌프의 문제점은 초기 지연 시간이 발생한다는 것이다. 초기 지연 시간의 발생은 약물 전달의 지연을 초래하여 치료 효과가 감소하거나 없는 상황을 일으킨다. 이는 중증 환자나 응급 환자에게 적용될 경우, 더욱 심각한 영향을 미칠 수 있다. 초기 지연 시간은 낮은 유량과 주입 라인의 높은 압력 조건에서 증가한다[3].

특히, 혈액투석기에서 주사기 펌프 주입 라인의 압력에 해당하는 필터 전 압력에 대한 허용 범위는 -250mmHg에서 +450mmH이며, 혈액 투석기 내 주사기 펌프의 허용 유량 범위는 0.5ml/h에서 20ml/h이다. 환자의 체중 및 임상적 상태에 따라 차이가 있지만 일반적으로 낮은 유량으로 설정한다. 그러므로 높은 압력과 낮은 유량에서 혈액 투석기 내 주사기 펌프의 초기 지연 시간을 감소할 방안이 필요하다. 또한, 혈액 투석기 경보 유형 중 가장 빈도가 높은 것이 혈액 응고에 의한 문제이다[4]. 이에 따라 혈액 응고를 방지하기 위해 전달되는 헤파린의 정확한 유량 전달이 중요하므로 초기 지연 시간 문제에 대한 해결이 필수적이다.

따라서 혈액 투석기 내 주사기 펌프의 초기 지연 시간 문제를 극복하기 위해 로드셀을 포함한 주사기 펌프 구조 설계하고 로드셀 수치, 압력 값을 이용하여 빠르게 시작하는 기간을 정하는 초기 지연 시간 감소 알고리즘을 제안한다.

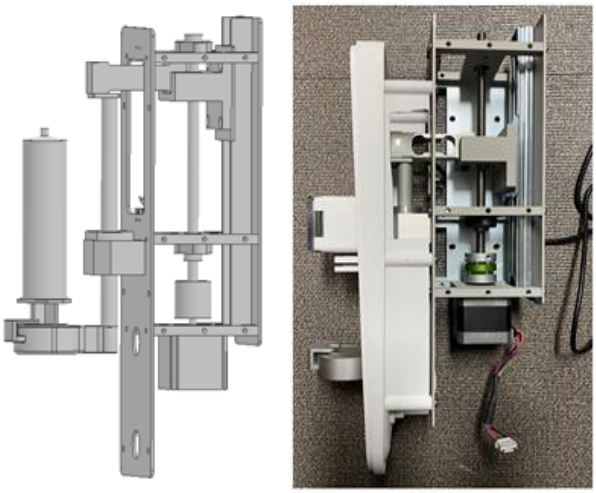


그림 1. 제안한 주사기 펌프의 설계 구조 및 실제 사진

2. 연구 방법

제안한 주사기 펌프 구조에는 힘을 측정할 수 있는 로드셀(CBCL-3L, Curiosity technology)을 포함하며, 구동을 위해 스텝 모터(PKP544N18A2, Ina oriental motor)와 모터 드라이브(CVD518B-K, Ina oriental motor)를 사용하였다. 설계는 그림 1과 같이 Inventor (Autodesk, United states)로 진행한 후 알루미늄 가공을 통해 제작되었다.

실시간 로드셀 수치와 압력 값으로 빠르게 시작하는 기간을 정하기 위한 실험은 그림 2와 같이 구성하였다. 라인 구성은 중증환자에게 외부에서 혈액을 정화시켜 반환하는 지속적 신대체요법의 소모품 회로 구성을

이용하였다.

유입단 및 출입단에는 비커를 놓고 전희석 라인은 클램프를 통해 막았으며, 필터 전 압력은 허용 범위 내에서 클램프로 조절하여 -250mmHg에서 +450mmHg 범위의 압력을 생성하였다. 압력은 비접촉식으로 압력센서 앞에 기체만 여과시키는 시린지 필터를 사용하여 측정하였다. 본 실험에서는 50cc 주사기(Koreavaccine, South korea)를 사용하였으며, 주사기 펌프의 유량은 투석기에서 주사기 펌프의 최대 허용 유량인 20ml/h로 설정하였다. 모든 실험은 물을 이용하여 진행되었으며, 유체의 흐름을 파악하기 위해 주사기 내 용액에는 물과 색소를 섞어주어 유체의 흐름을 파악하였다. 또한, 로드셀 수치와 압력 값은 1초마다 측정하였다.

실험을 통해 구성한 알고리즘의 유무에 따라 유체 전달량에 대한 오차 값을 비교하였다. 실험 설정은 앞에서 언급한 구성도와 같으며, 각각 3번, 2시간씩 실험을 진행하였다.

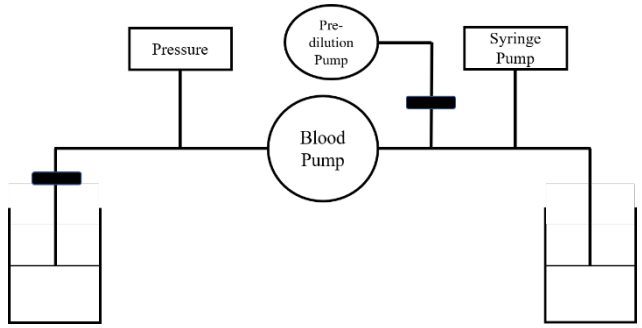


그림 2. 실험 구성도

3. 연구 결과

그림 3과 같이 11 번의 실험을 통한 그래프는 특정한 형태를 가진다. 설계 구조 상 힘을 가할수록 로드셀 수치는 증가한다. 초기 시작 시 마찰력에 의해 많은 힘이 필요하여 피크가 생성되고 이후 안정될 때까지 감소하는 경향을 보인다. 또한, 시작 후 초기 로드셀 수치와 주사기 내 용액이 유출되는 순간의 로드셀 수치의 차는 압력에 따라 변한다. 이를 통해 식 1과 같이 방정식을 구성할 수 있다.

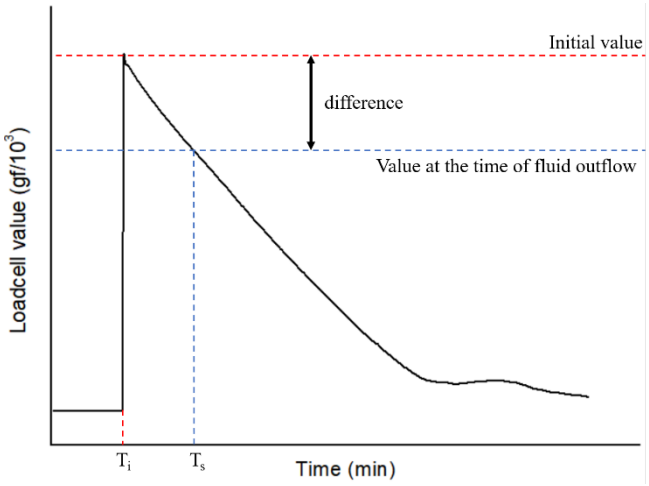


그림 3. 시간에 따른 로드셀 수치 그래프

$$difference = 0.713 * pressure + 52.184 \quad (1)$$

$$T_f = T_s - T_i \quad (2)$$

실험을 통하여 얻은 식으로 T_f의 시간 동안 20ml/h로 시작한 후 목표 유량으로 전달되는 초기 지연 시간 감소 알고리즘을 구성하였다. 또한, 알고리즘의 유무에 따라 출입단에서의 유체 질량을 측정하였다. 결과는 표 1에 나타냈으며, 제안한 알고리즘을 포함시켰을 때 유체 전달에 대한 오차가 감소하였다.

표 1. 알고리즘 유무에 따른 유체 전달의 오차율

	With algorithm	Without algorithm
Error rate of experiment1 [%]	2.857	8.736
Error rate of experiment2 [%]	2.208	7.942
Error rate of experiment3 [%]	2.341	8.544
Average error rate [%]	2.469	8.407

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업(HW20C2066)과 범부처전주기의료기기연구개발사업단 (과제고유번호: 1711174432, RS-2022-00141157)의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] M. Weiss, M. I. Hug, T. Neff, and J. Fischer. “Syringe size and flow rate affect drug delivery from syringe pumps.” *Canadian Journal of Anesthesia*, Vol 4, No.10, p.1031-1035, 2000

[2] S. B. Neff, T. A. Neff, S. Gerber, and M. M. Weiss. “Flow rate, syringe size and architecture are critical to start-up performance of syringe pumps.” *European journal of anaesthesiology*, Vol 24, No.7, p.602-608, 2007

[3] M. Weiss, T. Neff, A. Gerber, and J. Fischer. “Impact of infusion line compliance on syringe pump performance.” *Pediatric Anesthesia*, Vol 10, No.6, p.595-599, 2000

[4] E. Vidal, E. Cocchi, F. Paglialonga, Z. Ricci, F. Garzotto, L. Peruzzi, and C. Ronco. “Continuous veno-venous hemodialysis using the cardio-renal pediatric dialysis emergency MachineTM: first clinical experiences.” *Blood purification*, Vol 47, p.149-155, 2019

소아용 웨어러블 전자 청진기

구태우[1,2], 황소연[3,4], 박찬훈[1], 이정찬[3*], 정재윤[4]

서울대학교 대학원 협동과정 바이오엔지니어링[1]

서울대학교 대학원 융합전공 혁신의과학[2]

서울대학교 의과대학 의공학교실[3]

서울대학교병원 응급의학과[4]

Pediatric wearable electronic stethoscope

Tae Woo Koo[1,2], Soyun Hwang[3,4], Chan Hun Park[1], Jung Chan Lee[3*], Jae Yun Jung[4]

1. Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Republic of Korea
2. Integrated Major in Innovative Medical Science, Graduate School, Seoul National University, Republic of Korea
3. Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea
4. Department of Emergency Medicine, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

*ljch@snu.ac.kr

Abstract

Pediatric patients often visit the hospital due to fever or cough, Diagnosis using stethoscope is essential. However, hospital is an unfamiliar place for children, they often cry and sneeze. Therefore, it is challenging to get the clear sound using stethoscope while they are crying. In particular, in the case of emergency rooms, it is necessary to reduce children's anxiety and diagnose quickly. So, we presented a wearable electronic stethoscope that has four target areas could be used without the physician getting close to the child.

1. 연구 배경

성인과 달리 아이들은 응급실 같은 모르는 곳에서 진찰을 받는데 불안감을 느낀다. 게다가 낯선 의료인이 와서 진찰하는 것에도 두려움과 스트레스를 받는다. [1] 그 결과 정상적인 의사소통이 어려운 소아들은 이러한 상황에서 불안한 감정을 울음으로 표출하는 경우가 많다. 그래서 아이의 울음 소리는 소아 응급실에서 청진을 하는데 있어서 주된 어려움이다.

기존에는 비디오 게임 혹은 오디오 북 같은 것으로 주의를 돌려서 아이의 불안감을 줄이는 전략을 제시하기도 했다. [1,2] 하지만 신속한 진단과 처치가 필요한 응급실에서 위와 같은 방식은 한계가 있다. 그러므로 이 연구에서는 응급실 환경에서 아이의 불안감을 줄이기 위해, 비대면으로 네 군데 청진이 가능한 웨어러블 전자 청진기를 제시하였다.

2.연구 방법

1. 시스템 개요

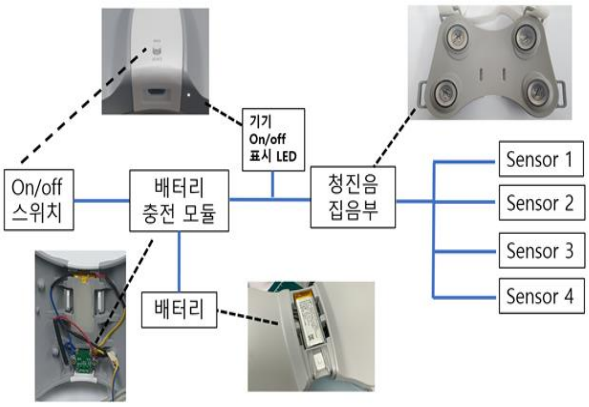


그림 1. 웨어러블 전자청진기 구성

신호가 마이크 모듈을 통하여 증폭된다. 마이크 모듈은 블루투스 통신을 통해 휴대폰 어플리케이션으로 신호를 전달한다. 이어폰으로 수신된 신호를 듣는다. (그림 2)

2. 하드웨어

소형 저전력 블루투스 마이크 모듈(STEVAL-BCN002V1, STMicroelectronics, Geneva, Switzerland) 4개를 사용하여 청진기 집음부를 구성하였다. (그림1,3) 집음부는 마이크와 벨 부분이 맞닿게 설계하였다. 그리고 진동판을 통하여 청진음이 새지 않고 전달되도록 실리콘으로 각 파트 부분을 도포하였다. (그림4) 1000mAh 리튬배터리를 사용하였다. 충전식으로 기기를 구동하기 위해 3.7V, 1A 배터리 충전모듈을 적용하였다. 그리고 아이에게 입힐 수 있도록 벨크로 테이프를 사용하였다. 기기의 크기는 200mm x

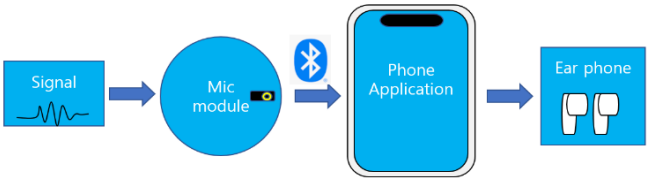


그림 2. 시스템 개요



그림 3. 블루투스 마이크 모듈

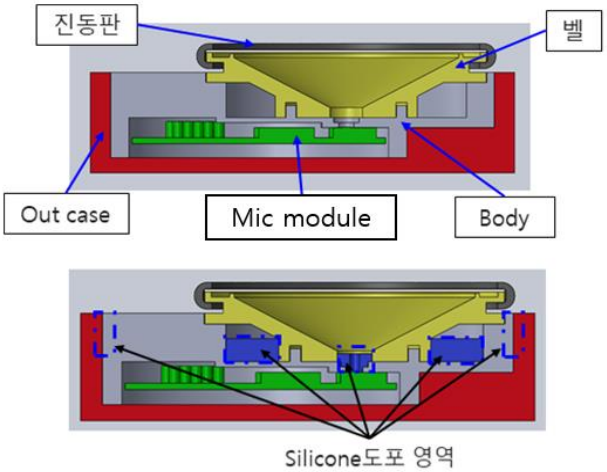
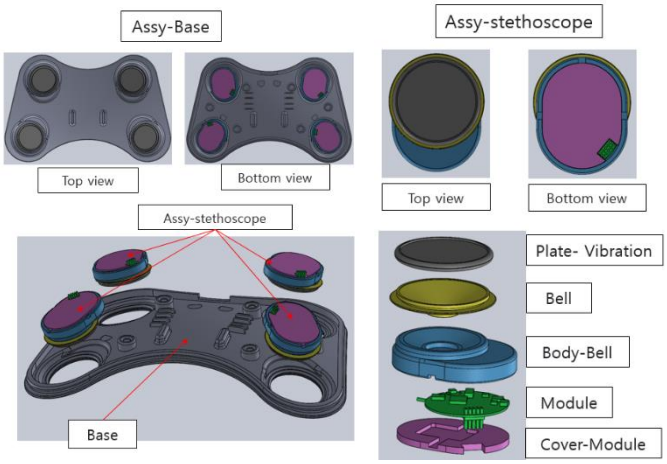


그림 4. 청진기 집음부 설계

127.6mm x 37.4mm이고 중량은 약 200g이다. (그림5)



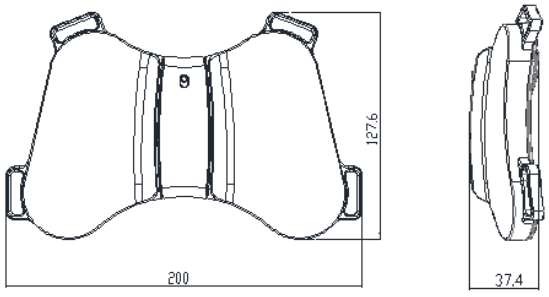


그림 5. 웨어러블 청진기 각 파트 및 치수(mm)



그림 6. 청진 위치 및 어플리케이션 화면



그림 7. 어플리케이션 신호 수신 화면

3.소프트웨어

STMicroelectronics 사에서 제공하는 펌웨어와 데모 어플리케이션을 사용하였다. 내부코드 수정을 통해 센서이름은 위치에 맞게 변형하였다. (그림6)

3. 연구 결과

각 청진 부위에서 정상적으로 블루투스 통신이 이루어지고 8kHz 샘플링 레이트로 신호가 수집됨을 확인하였다. (그림7) 어플리케이션을 통하여 청진음을 실시간으로 들을 수 있으며, 녹음하여 저장하는 기능을 수행할 수 있다.

아이에게 낯선 의료진이 아닌 부모가 청진기를 입힌다면 아이의 불안감이 줄어들 것으로 기대된다. 또한 휴대폰 블루투스 통신은 무선 이어폰과 연동할 수 있으므로 더 용이하게 비대면 청진이 이루어 질 수 있을 것으로 기대된다. 추후에는 의료진이 사용하기 쉽도록 UI를 개선하고 자동으로 청진음 녹음이 되도록 기능을 추가할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF- 2018R1D1A1A02085721)

5.참고 문헌

[1] Nager AL, Mahrer NE, Gold JI. “State trait anxiety in the emergency department: an analysis of anticipatory and life stressors.” *Pediatr Emerg Care*, Dec;26(12):897-901, 2010

[2] Stein Duker LI, Schmidt AR, Pham PK, Ringold SM, Nager AL. “Use of Audiobooks as an Environmental Distractor to Decrease State Anxiety in Children Waiting in the Pediatric Emergency Department: A Pilot and Feasibility Study.” *Front Pediatr*, Jan 5;8:556805, 2021

P-115

무릎 근력 측정을 위한 착용형 다이나모미터 개발

박성우[1,3*], 명유호[2,4], 조민우[5], 조승연[1], 김성완[1,2,5,+]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링[1], 서울대학교 의과대학 의공학교실[2]
서울대학교병원 혁신의료기술연구소[3], 서울대학교병원 재활의학과[4], 서울대학교병원 융합의학과[5]

Development of Wearable Dynamometer for Knee Strength Measurement

Sungwoo Park [1,3*], Youho Myong[2,4], Minwoo Cho[5], Seung Yeon Cho[1], Sungwan Kim[1,2,5]

[1]Interdisciplinary program in Bioengineering, Seoul National University, Republic of Korea

[2]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

[3]Institute of Innovative Medical Technology, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

[4]Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

[5]Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

[*]sungwoo@snu.ac.kr and [+]sungwan@snu.ac.kr

Abstract

The measurements of knee joint flexion and extension are primarily used as indicators to predict muscle strength and the loss of muscle mass in various chronic diseases. In this study, we propose a wearable dynamometer device that is intuitive and simple, which can increase the reproducibility and accuracy of a muscle strength measurement. The characteristics of the device were verified through the weight test within the strength measurement range of healthy adult males and females, which showed non-linearity of 0.02% or less, repeatability of 0.02% or less, and accuracy of 99.8%. In addition, the safety of the device was confirmed by checking the safety factor using the stress analysis of the device.

1. 연구 배경

무릎 관절은 무릎의 굽힘과 폄에 관여하며, 무릎의 굽힘과 폄 힘은 다양한 만성 질환에서 근력감소 및 근육량을 예측하는 지표로서 활용되고 있다[1]. 임상 환경에서는 근력을 측정하는 방법에 있어, 수동 근육 검사(Manual muscle testing, MMT) 또는 다이나모미터(Hand-held dynamometry, HHD) 등의 방법을 가장 일반적으로 사용하고 있다[2]. 이는 검사자가 측정하고자 하는 힘의 반대 방향으로 손이나 측정 도구 등을 이용해 측정하는 방법으로써, 직관적이고 간편하게 수행할 수 있는 장점이 있지만, 검사자보다 피검사자의 힘이 더 강한 경우, 측정이 어려우며, 낮은 재현성과 정확도로 인해 근력의 정량적인 측정에 한계가 있다[3]. 따라서 간편하면서도 근력 측정의 재현성과 정확도를 높이기 위하여 측정부를 벨트로 고정할 수 있는 기기, 기존의 HHD의 위치를 고정해주는 기기 등을 개발하는 연구들이 진행되어 왔다[4]. 본 연구에서는 무릎 관절부분에 착용하여 무릎의 폄과 굽힘을 측정할 수 있는 기기를 개발하여 기존의 HHD와 같이 휴대성을 가지면서 동시에 재현성 및 높은 정확성을 갖는 기기를 제안하고자 한다.

2.연구 방법

근력의 측정을 위한 센서로 싱글 포인트 로드셀(BCA-75, CAS, Korea)을 사용하였다. 해당 로드셀은 비직진성 0.03%이하, 반복성 0.01%, 그리고 분해능 1/3000 이하 수준을 가지며, 허용 최대 과부하는 약 115kgf 이다. 로드셀을 제외한 주요 프레임은 3D프린터 (Single 110F, Cubicon, Korea)를 이용하여 플라스틱 수지의 종류인 Poly lactic Acid (PLA)를 적층하여 제작하였다. 또한, 각각 허벅지와 정강이에 고정되는 부분은 벨크로 벨트를 사용하여 두께에 따른 길이 조절이 용이하도록 하였다. 로드셀의 신호는 HX711 칩 기반의 증폭모듈(SEN-13879, Sparkfun)을 통해 증폭되어, 마이크로컨트롤러(Arduino UNO, Arduino)를 거쳐 컴퓨터에 저장되어 인터페이스를 통해 측정자가 실시간으로 변화를 확인할 수 있도록 하였다.



그림 1. 제안하는 무릎 근력 측정 다이나모미터

근력 측정 범위 내에서 기기의 신뢰성을 확인하고자 M1급 무게 추를 이용하여 캘리브레이션을 진행하였다. 로드셀에서 표현되는 값에서 로드셀의 압축 방향과 무게 추에 의한 힘의 방향 간의 각도 차이를 고려하여 삼각함수를 이용하여 보정하였다. 무게 추에 따른 로드셀의 값을 3회씩 측정하였다. 또한, 주요 프레임을 플라스틱 수지(PLA)를 이용하여 제작하였을 경우, 파단 응력 이상의 힘을 받아 파손이 되지 않는지 설계 프로그램(Autodesk Inventor 2021, Student license)의 Stress analysis 기능을 이용하여 Safety factor 등을 확인하였고, 미세한 휨은 있으나, 예상 근력 범위와 방향 내에서 파손이 생기지 않는 것을 확인하였다.



그림 2. 무게 추를 이용한 캘리브레이션

3. 연구 결과

건강한 성인 남성과 여성의 근력 측정 범위 내에서의 무게 추 실험을 통해 비직진성 0.02% 이하, 반복성 0.02% 이하, 그리고 정확도 99.8% 수준의 기기임을 확인하였다.

또한, Stress analysis를 통해 최대 100kgf힘을 가했을 때, 안전 계수 최소 3.89ul 이상의 기기임을 확인하였다. 보통, 안전계수가 1이하인 경우, 영구적인 변형이 생기는 것을 뜻하며, 최소 안전계수 2-4 범위 내에서 설계한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었음 (No. 2021R1C1C2095529)

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 융합형 의사과학자 양성 사업의 지원을 받아 수행되었음

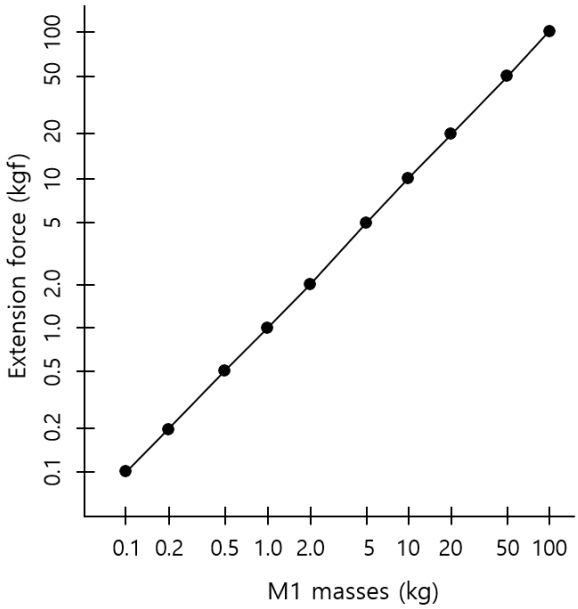


그림 3. 근력 측정 범위 내의 캘리브레이션 곡선

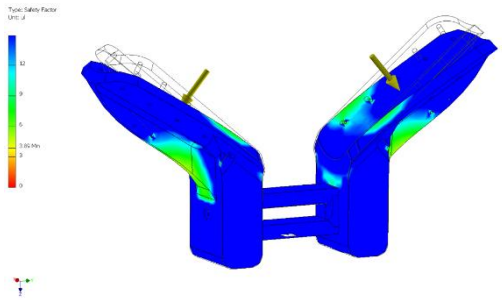


그림 4. Stress analysis를 통한 Safety factor 확인

5.참고 문헌

[1] Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. Archives of neurology. 2009;66(11):1339-44.

[2] Bohannon RW. Reliability of manual muscle testing: A systematic review. Isokinetics and Exercise Science. 2018;26(4):245-52.

[3] Lee M-Y, Sung K-S, Ham H, Yi YG, Shin H-I. Knee Extensor Strength Measurement in Patients With Limited Physical Activity Using a Supine Dynamometer Anchoring Frame. Annals of Rehabilitation Medicine. 2020;44(6):502-9.

[4] Hogrel J-Y, Benveniste O, Bachasson D. Routine monitoring of isometric knee extension strength in patients with muscle impairments using a new portable device: cross-validation against a standard isokinetic dynamometer. Physiological measurement. 2020;41(1):015003.

P-116

폐쇄성 수면 무호흡증 감지를 위한 호흡음 및 산소 포화도 측정 기기

심형진[1] , 안휘[1] , 구치완[1] , 정연호[1*]
한밭대학교 전자공학과[1]

Obstructive Sleep Apnea detection by breath sound and SpO2 Measurement device

Hyoungjin Shim[1] , Hwi An[1] , Chiwan Koo[1] , Yeunho Joung[1*]
Department of Electronics Engineering, Hanbat National University, Korea
*yhjoung@hanbat.ac.kr

Abstract

Obstructive Sleep Apnea (OSA), causing obstruction or collapse of the upper airway is a prevalent disease affecting 3 to 7 % of adults. It is recognized as a risk factor for systemic hypertension, cardiovascular disease, and stroke, so early diagnosis and management are important. The current standard diagnostic method is night polysomnography, which comprehensively records and classifies brain electroencephalography, nasal airflow, and oxygen hemoglobin during sleep to diagnose sleep disorders. However, reflecting on the usual sleeping habits is difficult because testing in an environment unfamiliar to the patient causes the first night effect (FNE). Therefore, in this paper, we propose a device for diagnosing sleep apnea in a familiar sleep environment and observing changes in oxygen saturation (SpO2).

1. 연구 배경

폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea)은 수면 중 빈번하게 상기도가 부분적 혹은 완전히 폐쇄(collapse)되는 질환으로, 성인 3 ~ 7 %가 흔히 앓고 있는 질환이다. 이는 여러 임상 결과에서 전신성 고혈압(systemic hypertension), 심혈관 질환(cardiovascular disease), 뇌졸중(stroke)을 야기하는 위험 인자로 인식되고 있으며, 의료 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)에 영향을 미치는 중요한 원인으로 인식되고 있다. 또한 수면 무호흡증은 야간 수면의 질을 저하시켜 시끄러운 코골이와 주간 만성 피로 및 졸음 유발하기 때문에 이를 조기에 진단하고 관리하는 것은 매우 중요하다[1].

현재 수면 무호흡의 표준 진단 검사로는 야간 수면다원검사 (overnight polysomnogram)가 있으며, 이는 뇌전도 (electroencephalogram, EEG), 안전도 (electrooculogram, EOG), 근전도 (electromyogram, EMG), 비강 기류 (oronasal airflow), 산소 헤모글로빈 (oxyhemoglobin) 등을 종합적으로 기록하고 분류하여 수면 무호흡증과 기타 수면 장애를 진단한다. 하지만 익숙하지 않은 검사실 환경에서 많은 장비들을 착용하는 검사는 실제로 검사를 한 환자 중 48.9%가 첫날밤 효과(first night effect, FNE)를 일으키며[2], 수면 무호흡증, 과다 수면 장애, 단순 코골이 환자들에게서 높은 비율로 FNE가 발생하기 때문에 평소의 수면 습관을 반영하기가 힘들다[3].

따라서 본 연구에서는 평소의 환경에서 수면 습관을 반영하기 위해 플렉서블 레진을 이용하여 수면 시 불편을 줄인 코걸이 방식의 경량 장치를 제작하였다. 부착된 마이크를 통해 호흡음을 측정하여 수면 무호흡을 진단하고 수면 무호흡시 펄스 옥시미터(sensitivity pulse oximeter)로 산소 포화도를 관찰할 수 있는 장치를 개발하고자 한다.

2.연구 방법

폐쇄성 수면 무호흡증 감지를 위해 그림 1. 과 같이 콧볼에 거는 코걸이 형태의 장치를 제작하였다. 코걸이는 SLA (Stereo Lithography Appatatus) 3D 프린터로 출력하여 제작하였으며, 콧볼에 착용하고 고정시키기 위해 유연성 있는 재료를 사용하였다. 호흡음을 얻기 위해 콧 속으로 들어가는 부분에 마이크(SPW0442hr5h-1)를 설치하고, 산소 포화도를 측정하기위해 콧볼에 닿는 외부에 펄스 옥시미터(MAX30102)를 설치하였다.

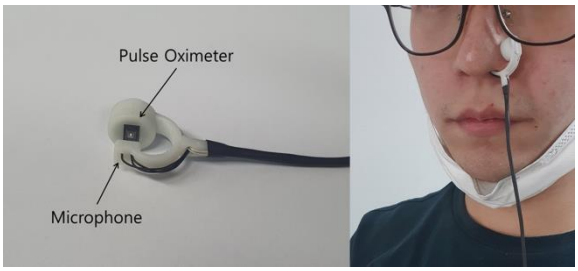


그림 1. 제작한 코걸이 장치와 착용 상태

호흡음 신호의 샘플링 주파수는 300 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz 주파수에서 얻은 신호 데이터를 비교한 결과를 신호 처리에 적합한 주파수로 결정하였다. 회로에서 비반전 증폭기와 0.5Hz 2차 고역 통과 필터를 사용하여 증폭 및 필터링하였고, 얻어진 신호의 Amplitude 변화를 확인하기 위해 DC 오프셋 성분 제거하였다.

건강한 성인의 정상 호흡수는 분당 12 - 20 회로 3 – 5 초 주기를 가진다[4]. 따라서 4 초 간의 호흡음 신호 성분을 확인하여 무호흡을 감지하였다. 10 초 이상 호흡이 감지되지 않을 때를 무호흡 상태로 감지하였고, 산소 포화도를 측정 및 관찰하였다. 산소 포화도가 올바르게 검출되는지 확인하기 위해 출력 결과를 환자 모니터링 장치(IntelliVue MX100, Philips) 결과와 비교하였다.

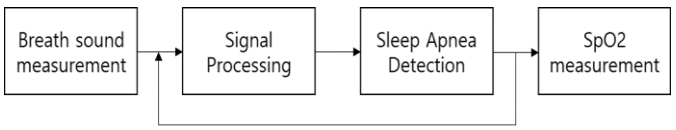


그림 2. 폐쇄성 수면 무호흡증 감지 순서도

3. 연구 결과

그림 3. 은 호흡음 신호의 샘플링 주파수 실험 결과이다. 높은 샘플링 주파수의 경우 낮은 샘플링 주파수 보다 신호가 촘촘하게 분포하여 선명한 신호음 관찰이 쉽다. 또한 호흡 시 신호와 무호흡시 신호를 구별하기 편리하여 1000 Hz 샘플링 주파수를 사용하였다.

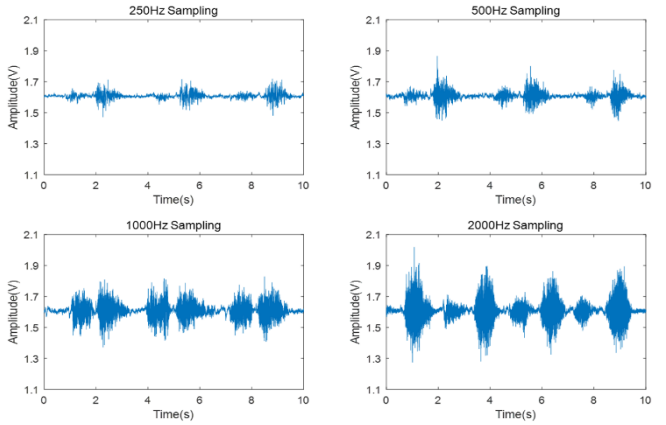


그림 3. 호흡음 샘플링 주파수 별 결과

그림 4. 는 무호흡을 가정하여 호흡 중 숨을 참고 측정한 결과와 신호 처리 결과, 무호흡 감지 결과이다. 호흡 중 신호 처리 결과는 흡기와 호기 신호를 한 묶음으로 나타나는 것을 확인할 수 있다. 호흡음이 항상 동일한 크기를 가지지 않기 때문에 신호 합 결과가 유동적으로 나타나는 것을 확인할 수 있지만, 비연속적으로 나타나는 잡음 신호에 비해서는 크게 나타나기 때문에 문제없이 무호흡을 감지하였다. 무호흡을 가정한 경우 신호 처리 결과가 호흡 중 결과보다 매우 작게 표현되었으며, 10초 이후 무호흡으로 감지하는 것을 확인하였다.

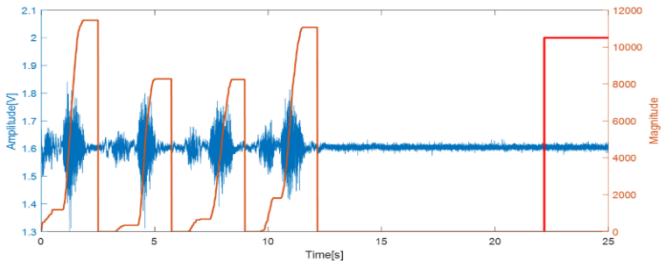


그림 4. 호흡음 신호처리 결과

그림 5. 는 무호흡을 가정하였을 때 산소포화도 검출 결과 및 환자 모니터링 장치 비교 결과이다. 무호흡으로 감지되었을 때 산소 포화도가 측정되었으며, 출력된 결과는 의학용 환자 모니터링 장치 결과와 근사한 값을 출력하여 산소포화도 검출에는 문제가 없음을 확인하였다. 본 실험에서는 약 20초간 이루어진 인위적인 무호흡으로 산소 포화도의 변화가 나타나지 않았으나 실제 수면 무호흡 발생 시에는 산소 포화도의 변화가 발생할 것으로 생각된다. 따라서 실제 수면 중 호흡 및 산소포화도 변화에 대해 차후 실험이 필요할 것으로 판단된다. 현재까지의 결과를 바탕으로 본 연구에서 제작한 기기는 수면 무호흡 상황에서 산소포화도 관찰 및 분석에 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

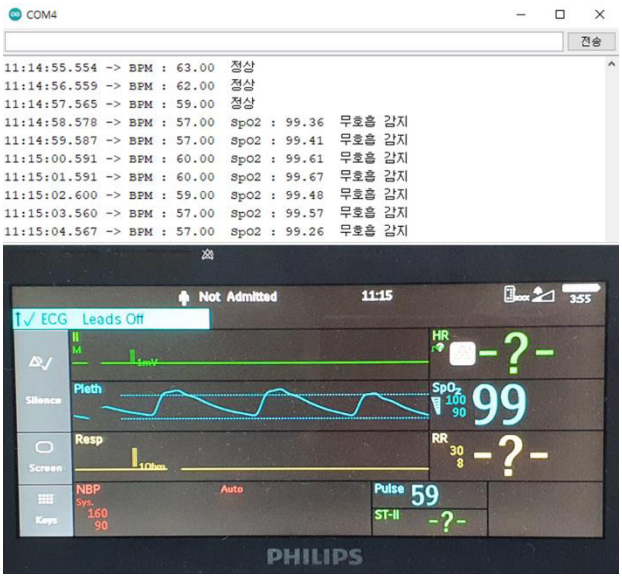


그림 5. 무호흡 가정 시 결과 및 모니터링 장치 결과

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처 전주기 의료기기 연구개발 사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: 1711138216, KMDF_PR_20200901_0118)

5.참고 문헌

[1] Punjabi, Naresh M. "The epidemiology of adult obstructive sleep apnea." *Proceedings of the American Thoracic Society*, Vol 5, No.2, p.136-143, 2008

[2] Byun JH. "Patients' Estimates of Sleep Quality During Nocturnal, In-Laboratory Polysomnography: Assessment of the First Night Effect." PhD Thesis, 2018

[3] Jang KH, Kim SJ, Lee SY, & Lee JH. "Sleep Wake Patterns and Nocturnal Sleep Parameters in the Morning and Evening Types." *Journal of Korean Neuropsychiatric Association,* Vol 51, No.4, p.218-224, 2012

[4] Yu Fang, Zhongwei Jiang, and Haibin Wang. "A Novel Sleep Respiratory Rate Detection Method for Obstructive Sleep Apnea Based on Characteristic Moment Waveform." *Journal of healthcare engineering,* Vol 2018, Article ID 1902176, p.10, 2018

P-117

Hemodynamic monitoring of obstructive sleep apnea patients using electrical impedance tomography

Thi Hang Dang[1,2], Tae Wook Chang[1,2] and Tong In Oh[1,2*]
[1]Medical Science Research Institute, Kyung Hee, University Hospital, Seoul, Korea
[2]Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea
* *Correspondence to Tong In Oh, Email: tioh@khu.ac.kr*

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is known to be closely related to various cardiovascular diseases. However, polysomnography (PSG), the standard diagnostic method of OSA, does not perform hemodynamic monitoring except for 1 channel electrocardiogram (ECG). In this study, we used electrical impedance tomography (EIT) to continuously measure the hemodynamic parameters of stroke volume (SV), cardiac output (CO), heart rate (HR), and heart rate variability (HRV) in patients during the PSG test. We evaluated differences in hemodynamic parameters induced by four different types of sleep respiratory disordered events defined by the PSG. Additionally, we assessed the effect of the duration of sleep respiratory disordered events on hemodynamic changes. For apnea events, the largest changes occurred with SV of 16%, CO of 30%, HR of 13%, and HRV of 10% when measured by EIT, respectively. In addition, the occurrence of longer sleep respiratory disordered events resulted in significant hemodynamic changes. It suggests that the event duration and the degree of hemodynamic instability should be considered together in the current diagnosis process for OSA severity, which only considers the frequency of disordered respiratory events.

1. Introduction

OSA is a common disorder that affects a person's ability to breathe while they sleep. It is characterized by repeated partial or complete obstruction of airways during sleep. OSA is highly associated with cardiovascular diseases (CVD), including hypertension, stroke, and so on [1]. Respiratory disordered events that repeatedly occur during sleep cause physiological phenomena such as the generation of negative intrathoracic pressure against the occluded airway, hypoxemia, hypercapnia, and arousal. They may induce hemodynamic instability by cardiopulmonary interaction [1]. Therefore, severe OSA could increase the prevalence and risk of CVD. However, the PSG, the standard method of assessing the severity of OSA, does not monitor hemodynamic changes except by measuring one-channel ECG because there are no reliable non-invasive hemodynamic monitoring tools.

Recently, we developed EIT technology to monitor tidal and stroke volumes extracted from impedance measurements on the thorax. From the simultaneous EIT monitoring during the PSG test, we reported that different amounts of tidal volume were reduced, and hyperventilation occurred differently due to awakening depending on the type of sleep respiratory disordered event [2]. Therefore, we hypothesized that the different types of respiratory disordered events, including apnea, hypopnea with arousal (Ha), hypopnea with arousal and desaturation (Had), and hypopnea with desaturation only (Hd), could induce different amounts of hemodynamic changes.

In this study, we computed hemodynamic parameters, including SV, HR, CO, and HRV extracted from EIT images, to observe how each hemodynamic index changes according to the types of sleep respiratory disordered event. Also, by examining the effect of the duration of events on changes in hemodynamic parameters, we would like to identify factors that we should consider when diagnosing the severity of OSA.

2. Material and Method

Thirty male subjects who had symptoms of OSA were recruited for one full-night PSG test (Embla S7000, Embla Systems, USA) with simultaneous EIT (AirTom, Bilab, Korea) measurement. PSG measured nasal pressure, thoracic and abdominal respiratory efforts, oronasal flow, body position, SpO_2, snoring sound, ECG, EEG, EOG, and EMG. For EIT measurement, we placed an E-pad consisting of 16 electrodes with one reference electrode on the fifth intercostal space of subjects. It produced EIT images with 100 frames/s. Based on the source consistency theory, we applied the combination of principal component analysis (PCA) and independent component analysis (ICA) to extract the cardiac volume signal (CVS) from EIT images. A trigger signal from the EIT device was used to synchronize PSG and EIT signals. The study was approved by the Institutional Review Board of Kyung Hee University Hospital (KHUH-2019-05-094). Written informed consents were obtained from all study participants.

A certificated sleep technician manually scored each patient's PSG data with the RemLogic-E software (Embla Systems, USA), following AASM guidelines for scoring sleep and associated events. In this study, we classified sleep respiratory disordered events into four categories: Apnea, Ha, Had, and Hd. In addition, all events summarized the duration of apnea and hypopnea events by dividing three types: less than 20 s, between 20 and 30 s, and more than 30s.

The customized peak detection algorithm was applied to detect valleys and peaks of CVS signals extracted from high-speed EIT images measured on the thorax. The difference in height between a valley point and a subsequent peak point of CVS extracted from the heart region is proportional to the stroke volume (SV). The time difference between two consecutive peaks of CVS was expressed as CP, and heart rate (HR) was calculated as 60/CP. Cardiac output (CO) was calculated as HR×SV. Heart rate variability (HRV) was calculated as the time changes among HRs measured in one breathing cycle. Before starting PSG recording, the corresponding values for tidal volume (TV) and stroke volume (SV) from the EIT system were calibrated using a spirometer (BTL CardioPoint-Spirometer, BTL Industries Ltd, USA) and ClearSight system working on the EV1000 clinical platform

(Edward Lifesciences, USA).

Each event section detected through PSG scoring was divided into six sub-sections (BL, Seg 1, Seg 2, Seg 3, Post 1, and Post 2) to compare hemodynamic parameters in each sub-section. BL was 5 second period before the start of each event. If the previous event exists within 5 seconds of predefined BL, the BL time interval may be shorter. Since the duration of each sleep respiratory disordered event was quite different, we equally divided the period into three parts named Seg 1, Seg 2, and Seg 3. A 5-second interval just after the event ended was defined as Post 1, and an additional 5-second interval after Post 1 was defined as Post 2. If another consecutive event occurs in this period, Post 1 or Post 2 may not be calculated for some events. In order to compare the hemodynamic changes according to the types of sleep respiratory disordered events and the length of each event, the relative percentile changes of SV, CO, HR, and HRV in the previously defined sub-sections were calculated with reference to the average computed in each BL section. To evaluate the difference between two different groups of data, we used the paired t-test for statistical significance. The statistical analysis was performed using the Matlab software (MathWorks, USA).

3. Results and Discussion

The relative changes in SV(rSV), CO(rCO), HR(rHR), and HRV(rHRV) were calculated for each sub-section according to the four different types of sleep respiratory disordered events regarding the values measured in each BL section, as shown in Figure 1. We observed that measured blood volume (SV, CO) and HR increased significantly after terminating events in the types involving arousal. In the interval where the event occurred (Seg 1-3), blood volume and HR decreased more when oxygen desaturation occurred. In the case of HRV, it can be seen that it increased significantly in the event duration. In particular, the most significant change in all hemodynamic parameters (16% in SV, 30% in CO, 13% in HR, and 10% in HRV) happened in the apnea case. Considering OSA patients with high AHI, we found that huge amounts of dynamic changes in the hemodynamic status of patients frequently happened during sleep every night.

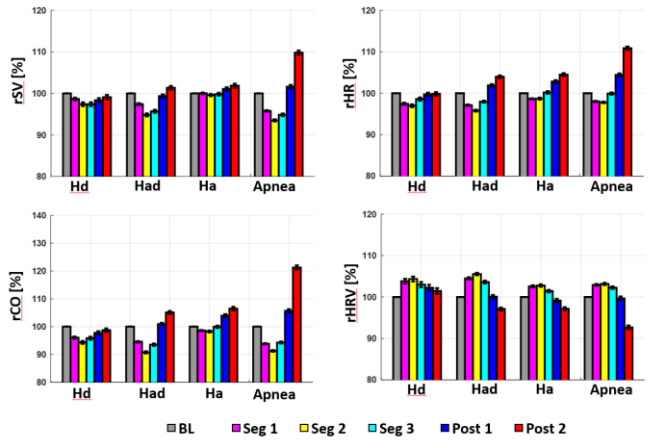


Figure 1. Relative Stroke Volume (rSV), Cardiac Output (rCO), Heart Rate (rHR), and Heart Rate Variation (rHRV) changes measured by the EIT system during four types of sleep respiratory disordered events defined by polysomnography

Figure 2 shows the hemodynamic status influenced by the duration of apnea or hypopnea events during sleep. In both apnea and hypopnea types, events with longer durations (> 30 s) induced much larger changes in hemodynamic parameters compared to the events with shorter duration (< 20 s). In particular, hypopnea with a long duration of an event produced a similar hemodynamic change to that of short duration apnea, but a different pattern of changes can be observed after the end of the event.

The results confirmed our hypothesis that different types of sleep respiratory disordered events caused the different amount of effects on hemodynamic status. It showed a sudden and strong hemodynamic change induced by respiratory events in OSA patients, which may relate to increasing the risks of cardiovascular morbidity [3].

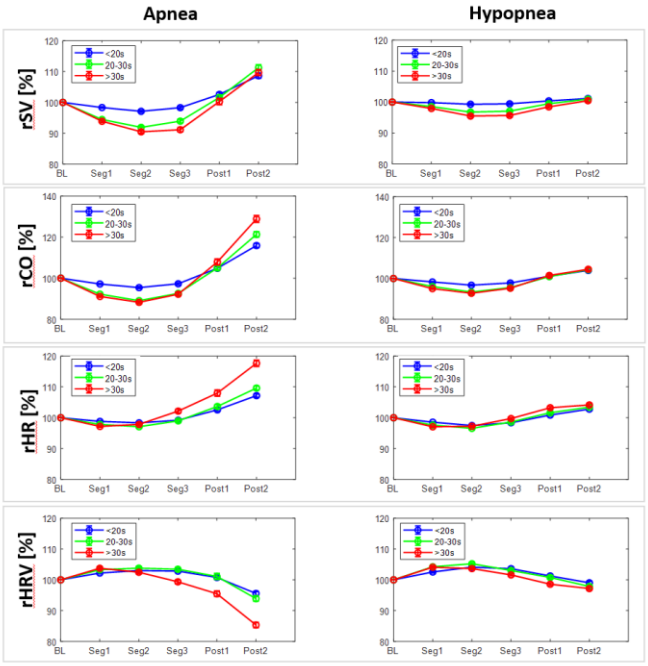


Figure 2. Relative hemodynamic parameters during apnea and hypopnea events influenced by the event duration

4. Acknowledgements

This work was supported by a grant (20006024) funded by the MOTIE in Korea and a grant (2020R1A2C1008975) funded by NRF in Korea.

5. References

[1] Tietjens, J. R., Claman, D., Kezirian, E. J., De Marco, T., Mirzayan, A., Sadroonri, B., ... & Yeghiazarians, Y. (2019). Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *Journal of the American Heart Association*, *8*(1), e010440.

[2] Kwon, O. E., Shin, K. H., Dang, T. H., Ahn, H. J., Rhie, E. H., Jang, G. Y., ... & Woo, E. J. (2021). Tidal volume and stroke volume changes caused by respiratory events during sleep and their relationship with OSA severity: a pilot study. *Sleep and Breathing*, *25*(4), 2025-2038.

[3] Yumino, D., Kasai, T., Kimmerly, D., Amirthalingam, V., Floras, J. S., & Bradley, T. D. (2013). Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *187*(4), 433-438.

P-118

RFA 조건하 열전대를 이용한 병변부 원위치의 실시간 온도측정

안진수 [1], 박진경 [1], 이정한 [1,2], 김형식 [2,3*]

건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT 융합공학부 바이오메디컬공학과 [1]

건국대학교 글로컬캠퍼스 의공학실용기술연구소 바이오메디컬공학과 [2]

건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT 융합공학부 메카트로닉스공학과 [3]

Real-time temperature measurement of lesion site using a thermocouple under RFA conditions.

Jinsu An[1], Jin-Kyung Park [1], Jeong-Han Yi[1,2], Hyung-Sik Kim[2,3*]

[1] Department of Biomedical Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University

[2] Department of Biomedical Engineering, Biomedical Engineering practical technology research center, Konkuk University

[3] Department of Mechatronics Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University

*hskim98@kku.ac.kr

Abstract

In this study, a real-time temperature measurement system was developed at the in site of the lesion using a thermocouple under RFA conditions. The temperature measuring system consists of an output unit, a control unit and a measuring unit. The output unit consists of a SMPS (Switched Mode Power Supply) that can be adjusted in the range of ±60V to ±100V using a flyback converter structure and a power amplifier with a maximum output of 180Vpp (Peak-to-Peak). and 1.5A. The control unit is configured based on a microcontroller and can generate sine waves, triangle waves, and square waves from 1 kHz to 500 kHz. The amplitude of the generated signal can be adjusted by the user's output settings and the temperature feedback of the electrodes. The measuring unit can measure the output power of the output unit and the temperature of the electrodes. A T-type thermocouple is used to measure the temperature to help maintain the lesion temperature. A thermal imaging camera and digital thermometer were used to confirm the temperature measurement operation. As a result of the experiment, it was confirmed that the output of the power amplification system was controlled at the set temperature and the temperature was maintained.

1. 연구 배경

오늘 날 수술을 시행함에 있어, 인체 조직의 일부를 절개하고, 수술 시 출혈을 줄이기 위해 전기 수술기의 사용은 필수적인 기기로 자리매김하였다. 그 중 고주파 열 치료(RFA) 기기는 간, 폐, 신장, 담도를 비롯한 다양한 장기에서 종양을 제거하는 수술 장비이다.[1] 고주파 열 치료는 고주파 전류를 인체에 인가하여 전기적 자극이나 충격을 인가하지 않고 조직을 절개, 지혈 및 응고시킬 수 있다[2].

고주파 전류의 특성을 이용하여 위의 효과를 보기 위해서는 고주파 수술기의 출력으로 인한 열에너지가 필요하다. 열에너지는 인체에 통과된 전류에 의해 세포내의 음이온이 음극에서 양극으로 이동하면서 자체적으로 마찰에 의해 세포간의 온도를 상승시켜 얻을 수 있다[3,4].

조직의 온도 상승에 따른 병리학적 변화는 45 도 이상에서는 수시간, 50-55 도에서는 4-6 분, 60-100 도 범위에서는 즉각적인 응고 괴사가 발생한다.[5] 하지만, 생체 조직에서 발생된 열로 인해 조직의 기화, 탄화 등의 생체조직의 특성도 함께 변화하기 때문에 조직의 온도가 적절한 선에서 유지되는 것은 고주파 열 치료 기기에서 매우 중요한 요소이다.

일반적으로 치료용으로 사용되는 RFA 시스템은 고주파 발생장치에서 400kHz ~ 550kHz 의 정현파를 생성하고 해당 신호를 증폭하는 RF 제너레이터와 RF 에너지를 생체 조직에 전달하는 어플리케이터로 구성되어 있다.

본 논문에서는 RFA 조건하 열전대를 이용한 병변부 원위치의 실시간 온도 측정 시스템을 개발하고자 한다. 출력부는 최대 90Watt 의 출력이 가능하며, 실시간 온도 측정이 가능함을 확인하였다.

2.연구 방법

2.1 실시간 온도 측정 시스템의 블록 다이어그램

그림 1 에 제안된 블록 다이어그램은 RFA 조건하 실시간 온도 측정 시스템을 나타낸다.

출력부는 200Watt 양전원 SMPS(Switched Mode Power Supply)와 전력증폭기를 포함한다. SMPS 는 Flyback Convertor 구조로 구성하여 220Vac 의 상용전원을 입력으로 받아 ±60V ~ ±100V 의 출력 전압 조절이 가능하며, 220Vac 의 상용 전원과 출력 전압이 Isolation 되어있다. 전력증폭기는 제어부에서 생성된 정현파, 구형파, 삼각파를 최대 180Vpp(Peak-to-Peak)로 증폭하여 최대 1.5A 의 전류 출력이 가능하다.

제어부는 마이크로 컨트롤러를 기반으로 설계하였다. 정현파, 구형파, 삼각파의 발생이 가능하며, 사용자 인터페이스에서 설정된 출력 전력 및 온도 피드백에 의해 파형의 진폭이 조절되어 전력증폭기의 입력신호로 전달된다.

측정부는 출력부의 출력 전력과 온도의 측정이 가능하다. 부하에 흐르는 전류의 값을 측정부에서 피드백 받아 전력 측정이 가능하며, T-type 의 열전대를 사용하여 온도측정이 가능하도록 설계하였다.

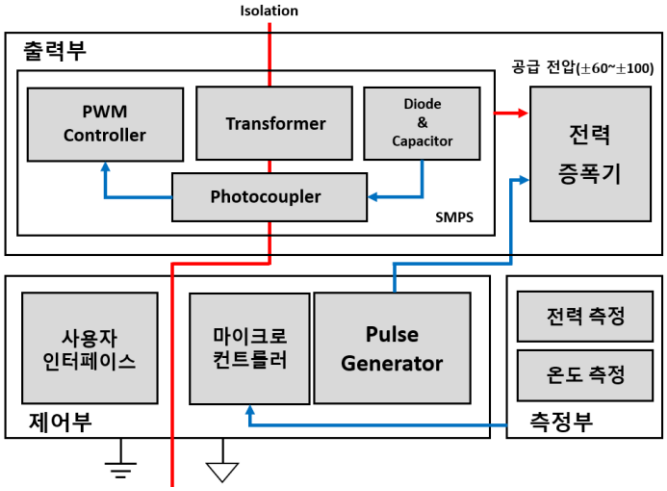
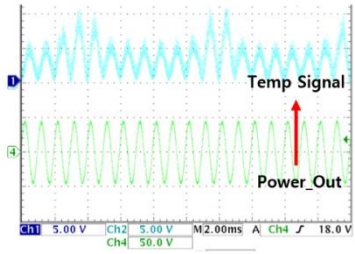


그림 1. 실시간 온도 측정 시스템의 블럭 다이어그램

2.2 실시간 온도측정 구현 방법

그림 2 에 제안된 그림은 온도 측정부에 전력 증폭기의 출력이 유도됨을 나타낸다. 유도된 신호는 온도 측정부를 통과하여 증폭되어 정확한 온도 측정이 불가능하게 된다. 이를 해결하고자 출력부의 전력 증폭기의 출력을 약 5ms 정도 차단하여 실제 온도에 대한 신호를 측정하였다(그림 3). 온도 측정에는 T-type 의 열전대를 사용하였다.



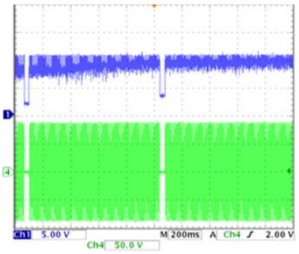


그림 2. 온도 측정부에 유도된 전력증폭기의 출력. (좌)
그림 3. 순간적인 출력 차단을 통한 정확한 온도 측정. (우)

3. 연구 결과

3.1 출력부의 최대 동작 조건에서의 출력.

아래의 그림 4는 출력부의 최대 동작 조건에서정현파와 구형파의 출력을 나타낸다. 부하는 75Ω의 무유도 권선저항을 사용하였으며, 정현파는 약 64Watt, 구형파는 약 90Watt 출력이 가능함을 확인하였다.

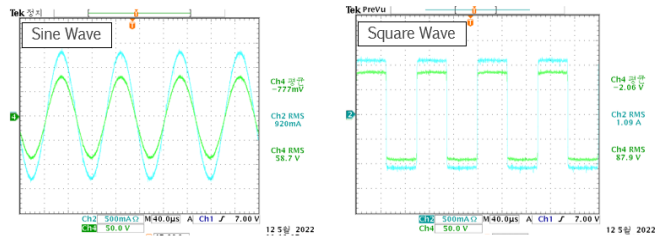


그림 4. 최대 동작 조건에서의 출력 (정현파, 구형파)

3.2 온도 측정의 정확성 검증.

측정된 온도의 정확성을 검증하기 위해 디지털 온도계(CT-1320)과 열화상 카메라(GTC 400 C)를 사용하였다. 10℃~120℃까지 측정이 가능함을 확인하였으며, 최대 오차는 약 4℃ 정도였으며 평균 오차(%)는 약 3%이다.

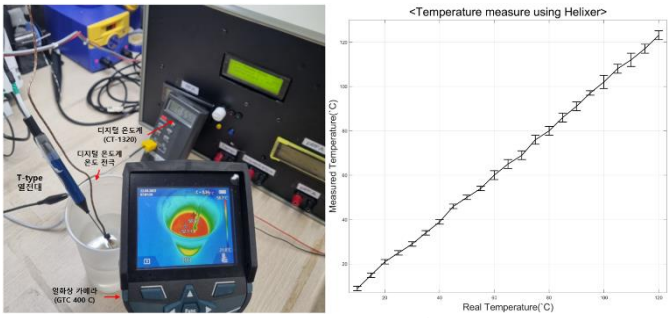


그림 4. 온도 측정의 정확성 검증

3.3 온도 제어에 따른 출력부의 출력 확인.

제어부에서 생성된 3 가지 파형(정현파, 삼각파, 구형파)에 대해 20Watt 의 출력 설정(그림 5) 후 온도에 따른 출력 제어가 가능함을 확인하였다. 이때 부하는 100Ω의 무유도 권선저항을 사용하였으며, 열풍기를 통해 열전대가 부착된 전극의 온도를 변화해 가며 실험을 진행하였다.(그림 6)

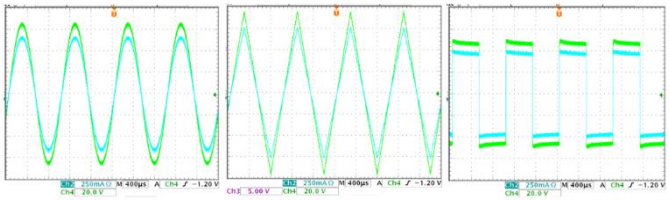


그림 5. 각각의 파형에 대한 20Watt 출력

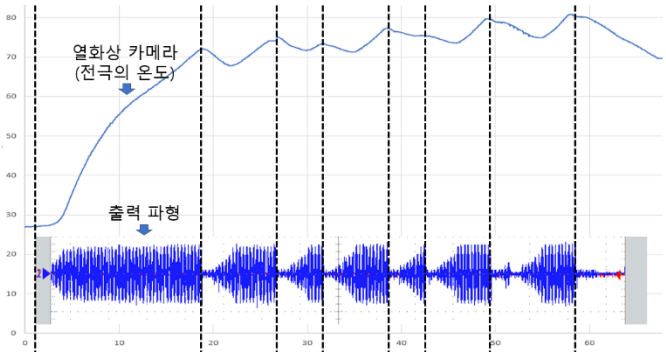


그림 6. 병변부의 온도에 따른 출력 변화.

4. Acknowledgements

이 논문은 범부처 전주기 의료기기 연구개발사업의 지원으로 수행된 것임(KMDF_PR_20200901_0079).

5.참고 문헌

[1] Zhang, Bing, et al. "A review of radiofrequency ablation: Large target tissue necrosis and mathematical modelling." Physica Medica 32.8 (2016): 961-971.

[2] 송도선; 최현호; 정동규. 고주파 전기 수술기 개발. In: Proceedings of KIIT Conference. 2005. p. 135-140.

[3] 이석민. (2021). 전력증폭기를 이용한 고주파 전기수술기 운용 시 생체조직 변형에 대한 전기적 보상에 관한 연구 (Doctoral dissertation, 한양대학교).

[4] 송도선, 최현호, 정동규."고주파 전기 수술기 개발."한국정보기술학회 종합학술발표논문집.(2005):135-140.

[5]임현철. "고주파 열치료(Radiofrequency Thermal Ablation)". 2005 년 소화기연관학회 춘계학술대회

P-119

심방세동 진단을 위한 심전도 주기 신호 인식 트랜스포머

양민욱[1*], 이태수[1]

충북대학교 의용생체공학협동과정[1]

ECG PAT: ECG Periodic Signal-Aware Transformer for Diagnosis of Atrial Fibrillation

Minuk Yang[1*], Tae-Soo Lee[1]

Biomedical Engineering, Chungbuk National University, Korea

*yhu0409@naver.co.kr

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the heart arrhythmias in which the atrial contraction disappears and irregular contraction occurs and is a leading risk factor for various cardiovascular disease complications. Recently, deep learning-based methods using electrocardiogram (ECG) periodic signals have been proposed to diagnose AF. However, conventional methods did not fully utilize the ECG periodic signal information. Therefore, we propose a novel AF diagnosis method, ECG periodic signal-aware transformer (ECG PAT). ECG signal is tokenized by considering its intensity and temporal information and analyzed via a transformer used in natural language processing. ECG PAT was evaluated on a large-scale database covering 10,000 patients and outperformed conventional methods.

1. 연구 배경

심방세동은 심방의 수축이 소실되어 불규칙한 수축이 발생하는 흔한 심장 부정맥 중 하나이며 [1], 그 유병률이 지난 몇 년간 전세계적으로 증가하고 있다 [2]. 심방세동은 뇌졸중, 심부전 및 심방 혈전증과 같은 다양한 심혈관 질환 합병증을 유발하는 주요 위험 인자이다 [3]. 따라서, 심방세동을 조기에 발견하고 치료하는 것은 심혈관 질환 합병증을 예방하는 데 큰 도움이 될 수 있다. 심방세동은 전형적으로 환자의 심전도 (electrocardiogram, ECG)를 분석하여 예측된다. 자세히 설명하면, ECG 신호에서 불규칙한 R-R 간격과 명확하지 않은 P-파를 비롯한 이상 파형이 감지되는 경우 심방세동으로 분류된다 [1].

최근에는 의사들에게 자동 진단 정보를 제공해주는 딥러닝 기반 심전도 진단 기술들이 등장했다 [4, 5]. Baalman et al. [4]에 의해 제안된 모델 R-R multi-layer perceptron (MLP)는 R-R 간격으로 분할된 각 주기 신호를 심방세동인지 분류했다. 더 나아가, 자연어처리에 사용되는 트랜스포머를 활용하여 심전도 파형을 진단하는 방법이 제안되었다 [5]. [6]에서 제안되는 방식은 R-피크 전 100 포인트와 R-피크 이후 140 지점을 하나의 심박으로 분할하여 트랜스포머로 분석했다. 이 연구들은 심전도의 주기 신호로 심방 세동을 진단하는 가능성을 보였지만, 주기적인 심박 신호 정보를 온전히 활용하지 못했다는 한계점이 있다.

우리는 주기적인 심전도 신호를 온전히 분석하기 위해, 심전도 신호를 R-R 간격으로 분할하여 각 주기의 신호값 정보와 길이 정보를 고려한 토큰화 방식으로 변환된 데이터를 트랜스포머 모델로 분석하는 방식인 심전도 주기적 신호 인식 트랜스포머 (ECG periodic signal-aware transformer, ECG PAT)을 제안한다. 우리는 이 연구에서 제안하는 방식은 불규칙한 R-R 간격의 특성을 가지는 심방세동을 더욱 정확하게 분류할 것으로 기대되며, ECG PAT의 우월성을 검증하기 위해서 기존 분석 방식과 성능 비교할 것이다.

2.연구 방법

본 연구에서는 적은 데이터로 인한 편향을 줄이기 위해 10,000명이 넘는 Shaoxing 데이터베이스 [6]를 사용했다. 이 데이터셋은 Champman 대학교와 Shaoxing 병원에서

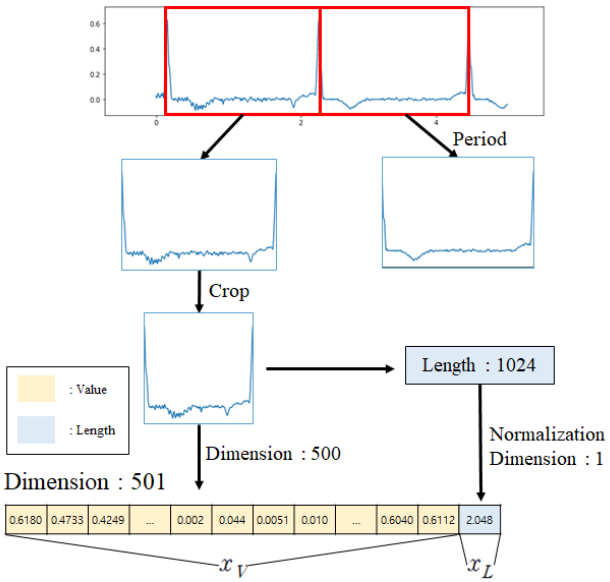


그림 1. 길이 정보를 고려한 R-R 간격 심전도 신호 토큰화 방식. 토큰화된 데이터는 신호 값 정보 ($\boldsymbol{x_V}$)와 길이 정보 벡터 ($\boldsymbol{x_L}$)로 구성.

10,646명 환자로부터 수집되었다. 각 심전도 신호는 500 Hz 주파수로 10초간 심전도가 샘플링 되었으며, 12-리드로 측정되었다. 측정 단위는 마이크로볼트 (μV)이다. 환자는 4세에서 98세 사이의 남성 5,956명, 여성 4,690명으로 구성되어 있다. 각 환자에 대한 레이블 정보는 정상 동리듬, 부비동 서맥 등을 비롯한 11개의 공통 리듬과 67개의 추가적인 심혈관 질환 정보가 SNOMED-CT 코드로 표기되어있다. 우리는 심방세동 파형을 진단하기 위해, 이 데이터셋을 심방세동 1,780개와 비-심방세동 8,866개로 각각 분류하였으며, 심전도 12-리드 중 리드 II를 사용하여 단일 리드로 분석했다.

심전도 신호는 때때로 외부 요인으로 인해 저주파와 고주파 성분 잡음들을 포함한다. 저주파 잡음으로는 측정 중 호흡이나 움직임으로 인한 잡음이 있으며, 고주파 잡음에는

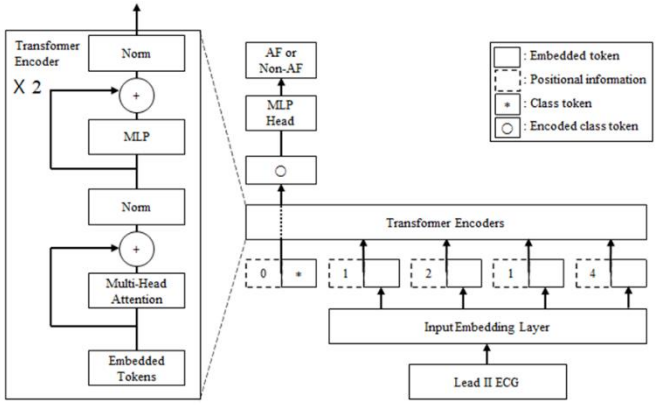


그림 2. 트랜스포머 기반 주기적 신호 분석 모델

근전도, 가산 백색 가우스 잡음, 그리고 전력선 간섭으로 인한 잡음이 존재한다. 본 연구에서는 잡음으로 인한 모델 성능 저하를 방지하기 위해, [0.5, 40] Hz를 통과시키는 5차 버터워스 필터를 사용하여 잡음 제거했다.

우리는 10초 길이의 심전도 신호를 주기 단위로 분할하기 위해, 널리 사용되는 R-피크 탐지 알고리즘인 Pan-Tomkins 알고리즘으로 심전도 신호에서 R-피크 지점을 찾고 R-R 간격으로 분할하였다. 분할된 심전도 주기 신호는 모두 다른 길이를 가지고 있으므로, 모델에 입력되기 위해서는 고정된 길이로 변환되는 토큰화 과정을 거쳐야만 한다. 그림 1에서 보이듯이, 토큰화된 신호는 신호 값 정보 벡터(x_V)와 길이 정보 벡터 (x_L)로 구성되며, 신호값 정보 벡터는 분할된 주기 신호가 고정된 길이 500보다 길면 신호 가운데 부분을 제거하고, 500보다 짧으면 신호 가운데 부분을 0으로 채우는 제로 패딩을 적용했다. 이 과정에서 신호의 길이 정보가 손실되므로 이 손실을 보상해주기 위해 원래 길이 정보를 500으로 스케일링한 값 x_L을 추가했다. 따라서, 토큰화된 신호의 벡터는 총 501차원이다.

그림 2는 리드 II 심전도의 주기 신호를 분석하는 트랜스포머 모델 구조를 보여준다. 이 모델이 분석하는 데이터 시퀀스 길이는 4이며, 이는 연속되는 4개의 주기 신호를 분석함을 의미한다.

모델은 1e-5의 학습율을 가지는 최적화 함수 Adam으로 학습되었으며, 우리는 손실함수는 이진 크로스 엔트로피를 사용했다. 배치 크기는 512으로 설정하였다.

모델 분류 성능 지표는 민감도, 특이도, F1-score, 그리고 AUROC (area under the receiver operating characteristics)를 사용했다.

3. 연구 결과

데이터 전처리, 딥러닝 모델 설계 및 학습은 Tensorflow 2를 사용한 Python 3.8 환경에서 진행되었다. 모든 실험은 Intel Core i7-11700K 3.70GHz CPU, 64GB RAM, 24GB NVIDIA GeForce RTX 3090 GPU를 탑재한 데스크탑 컴퓨터에서 진행되었다.

표 1. ECG PAT와 기존 딥러닝 분석 방법 성능

모델	성능			
	민감도	특이도	F1	AUROC
R-to-R wave MLP	87.47%	87.32%	73.30%	0.9450
Conventional transformer	90.24%	90.08%	75.76%	0.9634
ECG PAT†	92.42%	92.26%	80.64%	0.9721
ECG PAT	**93.50%**	**93.08%**	**82.54%**	**0.9734**

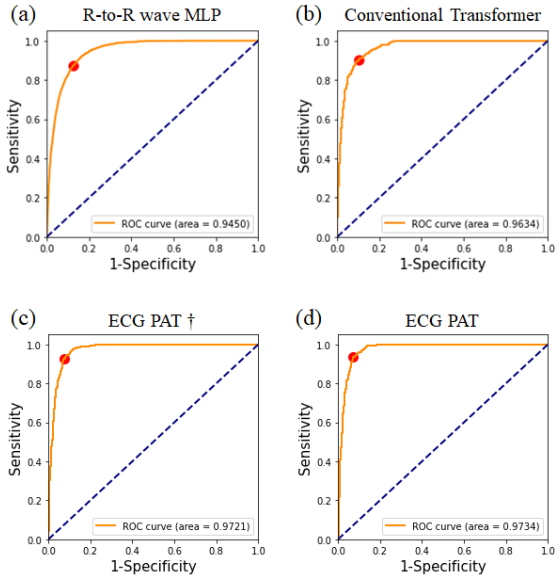


그림 3. 4개 모델에 대한 ROC 커브

Shaoxing 데이터베이스의 심방세동 1,780개와 비-심방세동 8,866개의 데이터는 클래스 별로 훈련, 테스트 데이터셋 비율 8:2로 분할되어 이진 분류로 학습되었다.

본 연구에서 주기의 길이 정보 x_L의 중요성을 검증하기 위해 길이 정보를 제외하여 학습한 모델 ECG PAT†에 대한 절제 연구를 진행했다. 또한, 본 연구에서 제안하는 ECG PAT 성능을 검증하기 위해 동일한 데이터셋에서 학습한 두 기존 분석 모델 [4, 5]과 비교했다.

표 1은 각 실험에 대한 민감도, 특이도, F1-score, 그리고 AUROC를 정리했다. ECG PAT가 0.9734의 AUROC로 가장 높은 성능을 보였으며, ECG PAT†가 0.9721의 AUROC로 두 번째로 높은 성능을 보여 본 연구에서 제안하는 방식이 기존 분석 방식에 비해 성능이 우월함을 증명했다.

절제 연구 결과에 따르면, ECG PAT†의 성능이 길이 정보를 포함한 ECG PAT에 비해 하락한 것을 알 수 있다. 따라서, 심방세동 진단에서 중요한 심전도 R-R 간격 정보가 인공지능 분석에서도 중요하다는 것을 시사한다.

4.참고 문헌

[1] Shin Seung Yong, “Pathophysiology and Diagnosis in Atrial Fibrillation”, International Journal of Arrhythmia, pp. 133-136, 2017.

[2] V. Fuster et al, “Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health”, Epidemiology of Cardiovascular Disease, Vol. 2, 2010.

[3] Mina K et al, “Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives”, Journal of the American College of Cardiology, Volume 75, Issue 14, pp. 1689-1713, 2020.

[4] Baalman, Sarah WE, et al. "A morphology based deep learning model for atrial fibrillation detection using single cycle electrocardiographic samples." International Journal of Cardiology 316 (2020): 130-136.

[5] Yan, Genshen, et al. "Fusing transformer model with temporal features for ECG heartbeat classification." 2019 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). IEEE, 2019.

[6] Zheng, J. et al, “A 12-lead electrocardiogram database for arrhythmia research covering more than 10,000 patients.” Sci Data 7, 2020.

P-120

열 그릴 환상의 통증 지각에 대한 실험적 접근

시인혜[1], 이충호[1], 김태훈[2], 안진웅[1,2*]

[1]지능형로봇연구부, 대구경북과학기술원

[2]학제학과 융합전공, 대구경북과학기술원

*robot@dgist.ac.kr

Pain Perception of Thermal Grill Illusion: a Statistical Approach in Young Volunteers

In Hye Si[1], Chung ho Lee[1], Tae Hun Kim[2], Jinung An[1,2*]

[1]Division of Intelligent Robot, DGIST

[2]Interdisciplinary Studies, DGIST

*robot@dgist.ac.kr

Abstract

The ‘thermal grill illusion (TGI)’ refers to paradoxical sensations of heat and pain resulting from the simultaneous application of interlaced warm and cold stimuli to the skin. This has to do with explaining the responses found in chronic pain of unknown etiology. This paper investigated the sensory and pain responses to TGI stimulation in healthy participants. The visual analog scale (VAS) and word selection test evaluated the experiment for the suggested stimulus temperature, and the obtained data were interpreted through statistical analysis. The VAS average of 36 subjects for TGI stimulation appeared as 'severe pain,’ It was confirmed that the response to the individually presented stimulation temperature was 'moderate pain.’ (separately given stimulation temperature; cool: 20℃, warm: 40℃) In the TGI stimulus word selection test, 52.8% of responses were 'hot and stinging,’ and two or more pain words were selected. Looking at the results, it was observed that the pain intensity of TGI was significantly higher than the pain intensity of individual temperature stimuli. For further research, further investigation is needed on the difference between patients with pain and non-disabled people through the TGI experiment.

1. 연구 배경

최근 의학의 발전으로 인간 생명 연장으로 노인 인구가 증가함에 따라 만성 퇴행성 질환이 늘어나고, 통증의 양상에도 많은 변화를 가져왔다. 통증의 치료에 앞서 치료의 방향을 선택하는데 가장 중요한 것이 통증을 정확하게 측정하는 것이 통증 치료의 첫 단추인 셈이다[1]. 통증은 상당히 주관적인 개념이며 복잡하고, 원인이 불명확한 통증이 발견되기도 한다. 본 연구에서는 열그릴환상(TGI)이 객관적인 통증 측정의 하나의 수단이 될 수 있는지에 대해 검토해 보고자 한다. 열그릴환상은 피부에 따뜻한 온도(38~40℃) 자극과 시원한 자극(20~23℃)을 엇갈리게 하여 동시에 적용할 때 지각되는 역설적인 감각이다[2].

2. 연구 방법

본 연구에 사용된 자극 장치는 비침습적 인체에 무해한 것으로 보고되고 또한 문헌에 소개된 장치 즉, 펠티어 기반 온도 자극 장치를 연구용 샘플로 제작하였으며, 마우스 클릭을 이용한 시청각 UI 기반 자극 반응 기록을 통해 실험이 진행되었다. [3] 이외 피험자의 건강상태 및 피험자 적합 상태, 삶의 질 척도를 확인하기 위하여 실험 전 설문지 작성이 필요하다. 임상실험을 위해 DGIST IRB(임상윤리위원회)의 승인을 받고 피험자는 만 20세 이상 남녀를 대상으로 실험하였다.

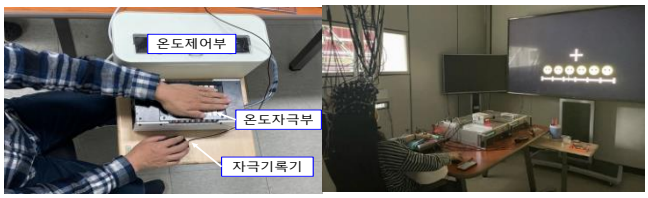


그림 1. (좌) 펠티어 기반 온도 자극 장치 (연구용 샘플)/(우) 실제 실험 환경

표 1. 피험자 정보

Subject information (total persons)		N
Age (36)	20's	30
	30's	6
Gender (36)	Male	17
	Female	19
Neurological disease (36)	O	-
	X	36
Dominant Hand (8)	Right hand	8
	Left hand	-
SF-12 (27)		Mean score
	PCS	52
	MCS	52
	Total	104

SF-12설문에 대한 점수화 항목 PCS는 신체적 영역(Physical Component Score), MCS는 정신적 영역(Mental Component Score)을 뜻한다.

실험은 냉온 감각 구별 및 통증 역치를 측정하는 정량적감각검사(QST, Quantitative Sensory Test)와 열그릴환상의 통증 수준을 측정하는 시각아날로그척도(VAS, Visual Analogue Scale)과 통증 지각을 언어적으로 평가하는 단어선택테스트(Word Selection Test)를 실시했다. 모든 실험에서 사용한 베이스라인 온도 자극은 32℃이며, 열그릴환상에 사용한 온도 자극은 20℃와 40℃이며, 통증역치의 하한과 상한은 각각 0℃와 50℃까지로 제한했다. 총 36명의 피험자에 대한 실험 결과를 IBM SPSS Statistics 25를 이용해 분석했다. [4]

3. 연구 결과

3-1 정량적감각검사

표 2. 냉감식별온도, 열감식별온도 실험 분석 결과

Variable	CDT (N=36) M±SD	WDT (N=36) M±SD	t	p-value
Temp.	30.77±0.71	33.29±0.45	17.801	0.00

표2에 냉감식별온도(CDT, Cool Detection Temperature) 열감식별온도(WDT, Warm Detection Temperature)를 나타낸 바와 같이 대부분의 피험자들은 베이스라인 온도인 32℃에서 약 1.2℃의 변화를 구별하고 있으며 이는 정상인의 범위에 해당한다. [5]

표 3. 냉감통증역치, 열감통증역치 실험 분석 결과

Variable	CPT (N=36) M±SD	HPT (N=36) M±SD	t	p-value
Temp.	12.82±7.86	41.76±2.94	-20.708	0.00

표3은 냉감통증역치(CPT, Cold Pain Threshold)와 열감통증역치(HPT, Hot Pain Threshold)의 분석 결과이다. 피험자별 편차가 다소 있으나 통계적으로 유의한 수준이며 이는 정상인의 범위에 해당한다.

3-2. 열그릴환상의 시각아날로그척도

그림 2와 같이 시각아날로그척도(VAS)는 특정 온도 자극에 대한 통증을 주관적으로 평가하하는 것으로 본 실험에서는 수치비율척도(NRS, Numerical Rating Scale)과 동시에 측정하도록 설계했다.

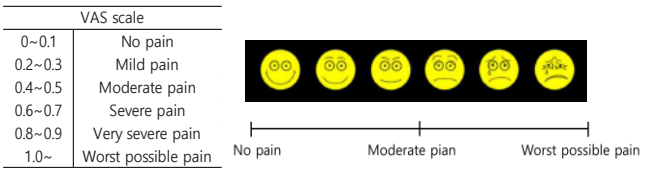


그림 2. (좌)NRS-VAS & (우)VAS

표 4. 4가지 자극 온도에 대한 일원 배치 분석 결과

Group	N	VAS pain (M±SD)	F	p-value	Post-Hoc (scheffe)
A. Base	36	0.24±0.18	35.382	0.00	A≠B≠D A≠C≠D B=C
B. Cool	36	0.46±0.17			
C. Warm	36	0.43±0.17			
D. TGI	36	0.66±0.17			
Total	144	0.45±0.23			

열그릴환상의 통증 평가를 위해 표4와 같이 베이스라인(Base) 32℃, 시원한 자극(Cool) 20℃, 따뜻한 자극(Warm) 40℃, 및 열그릴 자극(TGI) 20/40℃)을 피험자에게 제시하고 통계적 유의성 판단을 위해 일원배치 분산분석을 시행하였다.

베이스라인(Base)에 대한 NRS-VAS는 'Mild pain' 으로 나타났다. 시원한 자극(Cool)과 따뜻한 자극(Warm) 에서는 'Moderate pain' 으로 보고했고 열그릴 자극(TGI)에서는 'Severe pain'으로 확인됐다. Scheffe 사후 분석 결과로 시원한 자극과 온난한 자극의 통증 지각 수준은 통계적으로 차이가 없고, 열그릴 자극과 다른 세 가지의 자극은 통증 지각 수준이 통계적으로 유의한 차이가 있음을 알 수 있다.

3-3. 열그릴환상의 단어선택테스트

단어선택테스트는 3가지 자극 온도(시원한 자극, 따뜻한 자극, 열그릴 자극)를 피험자에게 제시하고, 그 자극에 대한 지각을 단어로 보고하는 형식이다. 실험에 제시된 단어로는 냉감 지각 단어 2개(시원하다, 차갑다), 열감 지각 단어 2개(따뜻하다, 뜨겁다)와 통증 지각 단어 8개(얼얼하다, 쓰리다, 화끈거리다, 따끔하다, 욱신거리다, 저리다, 타는듯하다, 시리다)이며, 중복 선택 가능하다. 각 제시되는 자극 온도에 대한 단어 통계량은 그림3과 같다.

		얼얼하다 (freezing)	뜨겁다 (hot)	쓰리다 (smarting)	화끈거리다 (bolliling)	차갑다 (cold)	따끔하다 (sting)
		응답빈도(%)					
GRP	Cool	8 22.20%	0	0	1 2.80%	35 97.20%	3 8.30%
	Warm	2 5.60%	22 61.10%	1 2.80%	13 36.10%	0	2 5.60%
	TGI	17 47.20%	23 63.90%	4 11.10%	19 52.80%	6 16.70%	19 52.80%
		시원하다 (cool)	욱신거리다 (throbbing)	저리다 (numb)	타는듯하다 (burning)	시리다 (chill)	따뜻하다 (warm)
		응답빈도(%)					
GRP	Cool	23 63.90%	1 2.80%	3 8.30%	0	19 52.80%	0
	Warm	0	0	0	0	0	34 94.40%
	TGI	9 25%	8 22.20%	4 11.10%	5 13.90%	3 8.30%	8 22.20%

그림 3. 단어 선택 테스트 교차분석

시원한 자극(Cool)은 '차갑다' 97.2%, '시리다' 52.8%를 선택했고, 따뜻한 자극(Warm)은 '따뜻하다' 94.4%, '뜨겁다' 61.1%를 선택했다. 열그릴 자극(TGI)은 '뜨겁다' 63.9%, '화끈거리다' 52.8%, '따끔하다' 52.8%를 선택했다.

다음으로 3가지 자극 온도에 따라 통증 단어 선택 수를 비교하고자 일원배치 분산분석 방법을 사용하였다.

Table 5. 자극 온도에 따른 통증 단어 선택 수 비교

Group	N	number of pain words (M±SD)	F	p-value	Post-Hoc (Duncan)
A. Cool	36	0.97±0.91	32.26	0.00	A≠B≠C
B. Warm	36	0.5±0.61			
C. TGI	36	2.2±0.17			
Total	144	1.22±0.16			

3가지 자극에 대해 통증 단어 선택 수는 통계적으로 유의한 차이가 나며, Duncana 사후 분석을 통해서도 이를 확인했다. 더욱 자세한 비교를 위해 시원한 자극(Cool) 대 열그릴 자극(TGI)와 따뜻한 자극(Warm) 대 열그릴자극(TGI)에 대한 *t*-Test를 실시했다.

표 6과 7에 나타낸 바와 같이 열그릴 자극(TGI)이 다른 두 자극에 비해 통증 단어 선택의 빈도가 2배 이상으로 통계적으로 유의함을 확인했다.

표 6. 시원한 자극(Cool) vs 열그릴 자극(TGI) *t*-Test 결과

Variable	Cool M±SD	TGI M±SD	t	p-value
Cool/Cold words	1.56±0.56	0.4±0.65	7.984	0.00
pain words	0.5±0.61	2.19±1.17	-7.724	0.00

표 7. 따뜻한 자극(Warm) vs 열그릴 자극(TGI) *t*-Test 결과

Variable	Warm M±SD	TGI M±SD	t	p-value
Warm/Hot words	1.56±0.56	0.4±0.72	4.727	0.00
pain words	0.97±0.9	2.19±1.17	-4.957	0.00

4. 토의

열그릴환상의 통증 지각을 측정하고 평가하기 위해 36명의 건강한 피험자들을 대상으로 실험 및 통계 분석을 실시했다. 열그릴환상이 다른 비통증(non-pain) 자극에 비해 월등히 높은 통증을 지각함을 통계적으로 유의성이 있음을 확인했다. 이를 통해 인체에 무해한 수준의 온도 자극(20/40℃)을 사용한 열그릴환상은 통증 지각에 대한 객관적 평가의 도구로서의 활용 가능성이 있음을 시사한다.

향후 더 많은 건강한 피험자에 대한 실험 및 분석을 통해 열그릴환상의 통증 평가의 객관성을 입증하고, 통증 환자들에 대한 열그릴환상 실험을 실시해 환자들의 통증 지각 양태를 추적할 계획이다.

4. Acknowledgments

본 연구는 2022년 과학기술원 공동연구프로젝트 사업와 과학기술정보통신부에서 지원하는 DGIST 기관고유사업(22-IT-03)에 의해 수행되었습니다.

5. 참고 문헌

[1] Q. Lulu, and E. Winfree. "Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades." CLINICAL PAIN, Vol. No. 1, 2002

[2] Patrick Bach 1, Susanne Becker, Dieter Kleinböhl, Rupert Hölzl. " The thermal grill illusion and what is painful about it ." Neurosci Lett. ,DOI: 10.1016/j.neulet.2011.09.061, 2011

[3] Anzu Kawazoe, David Kerr, Masashi Nakatani, and Yon Visell, "Dynamics and Perception in the Thermal Grill Illusion, IEEE Transactions on Haptics" IEEE TRANSACTIONS ON HAPTICS, VOL. 12, NO. 4, OCTOBER-DECEMBER 2019

[4] "SPSS Statistics Data Handling," ㈜데이타솔루션, 2008

[5] Núñez Ibero M, Camino-Pontes B, Diez I, Erramuzpe A, Martínez Gutiérrez E, Stramaglia, SOrtiz Álvarez-Cienfuegos

J, Cortes JM “A Controlled Thermoalgesic Stimulation Device for Exploring Novel Pain Perception Biomarkers” IEEE J Biomed Health Inform. DOI: 10.1109/JBHI.2021.3080935, 2021

장기간 약물 제어전달을 위한 섬유화 억제 기능이 내포된 채널 기반 이식형 마이크로칩

지한비[1], 홍재영[1], 최영빈[1,2,3*]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공[1]

서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소[2]

서울대학교 의과대학 의공학과[3]

*ybchoy@snu.ac.kr

Microchannel-Embedded Implantable Device with Fibrosis Suppression for Prolonged Controlled Drug Delivery

Han Bi Ji[1], Jae Young Hong[1], Young Bin Choy[1,2,3*]

Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University, Korea[1]

Institute of Medical & Biological Engineering, Seoul National University, Korea[2]

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Korea[3]

*ybchoy@snu.ac.kr

Abstract

For the prolonged, controlled delivery of systemic drugs, we propose an implantable drug-delivery chip (DDC) embedded with pairs of a microchannel and drug-reservoir serving as a drug diffusion barrier and depot, respectively. We pursued a DDC for dual drugs: a main-purpose drug, diclofenac (DF), for systemic exposure, and an antifibrotic drug, tranilast (TR), for local delivery. Thus, the problematic fibrotic tissue formation around the implanted device could be diminished, thereby less hindrance in systemic exposure of DF released from the DDC. First, we separately prepared DDCs for DF or TR delivery, and sought to find a proper microchannel length for a rapid onset and sustained pattern of drug release, as well as the required drug dose. Then, two distinct DDCs for DF and TR delivery, respectively, were assembled to produce a Dual_DDC for the concurrent delivery of DF and TR. When the Dual_DDC was implanted in living rats, the DF concentration in blood plasma did not drop significantly in the later periods after implantation relative to that in the early periods before fibrotic tissue formation. When the Dual_DDC was implanted without TR, there was a significant decrease in the blood plasma DF concentration as the time elapsed after implantation. Biopsied tissues around the Dual_DDC exhibited a significant decrease in the fibrotic capsule thickness and collagen density relative to the Dual_DDC without TR, owing to the effect of the local, sustained release of the TR.

1. 연구 배경

마이크로 채널이 내장된 이식형 마이크로칩은 약물을 선형적으로 전달할 수 있어 좁은 치료 유효량을 가진 비스테로이드성 항염증제 (NSAIDs)와 같은 약물을 전달하기에 적합하다. 하지만, 체내로 이식된 이후, 과도한 섬유화 반응으로 인해 마이크로칩 주변에 두꺼운 섬유성 캡슐이 형성되며, 이는 약물이 혈중으로 확산되는 것을 저해하여 마이크로칩의 약물 전달 재현성을 감소시키는 요인이 된다.

이를 해결하기 위해, 본 연구에서는 섬유화 억제 기능이 있는 Tranilast (TR)를 장기간동안 전달하여 섬유화 캡슐 형성을 억제할 수 있는 마이크로칩을 개발하였다. 본 마이크로칩은 동일한 구조를 가진 두 개의 마이크로칩을 결합한 형태이며, 각각의 마이크로칩은 대표적인 NSAIDs인 diclofenac sodium (DF)과 TR를 전달하도록 제작하였다.

마이크로칩은 약물을 탑재할 수 있는 약물 저장고와 마이크로 채널이 연결된 형태로 구성되었으며, 마이크로 채널에는 생체적합한 고분자인 polyethylene glycol (PEG)을 채워 약물의 확산 barrier 역할을 수행하도록 하였다. 약물은 마이크로 채널을 통해 서방출되며, 실험을 통해 채널의 길이와 채널 및 약물 저장고 쌍의 개수를 최적화한 조건으로 구성된 마이크로칩을 Sprague-Dawley rat 에 이식하였다. 이후, 약물의 약동학 연구를 통해 국소적인 TR 전달이 DF 전달의 재현성에 미치는 영향을 분석하였다.

2. 연구 방법

마이크로칩을 제작하기 위해 생체적합한 polymethyl methacrylate (PMMA)판에 이산화탄소 레이저를 이용하여 약물 저장고와 마이크로 채널을 가공하였다. 채널의 단면적은 0.366 ± 0.032 mm^2로 일정하게 유지하고, 다양한 길이의 채널이 내장된 마이크로칩을 제작하여, 각 채널의 길이별로 약 30일 동안 마이크로칩의 약물 방출을 관찰하였다. 이를 바탕으로 동물에 이식하기 위한 마이크로칩에 최적화된 마이크로 채널 조건을 결정하였다.

먼저, DF을 전달하기 위한 마이크로칩 (diclofenac microchip, DF_DDC)을 2 mm, 3 mm, 4 mm 길이의 채널이 각각 한 개씩 내장된 형태 (각각 DF_DDC_2, DF_DDC_3, DF_DDC_4)로 제작하여, 약물 방출 실험을 실시하였다. 이 실험에서 재현성 있는 약물 방출을

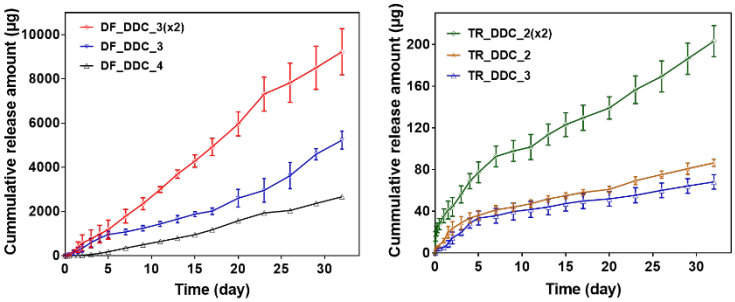


그림 3. 마이크로칩별 *In vitro* 약물 방출 양상
(좌) DF_DDC의 방출 양상, (우) TR_DDC의 방출 양상

구분	약물 방출 속도(μg/day)
DF_DDC_3	145.64
DF_DDC_4	60.59
DF_DDC_3(x2)	370.57
TR_DDC_2	2.40
TR_DDC_3	1.9
TR_DDC_2(x2)	5.44

표 2. 마이크로칩 별 약물 방출 속도

보인 길이의 채널 중, 가장 많은 약물을 방출한 3 mm 길이의 채널과 약물 저장고가 두 쌍 내장된 마이크로칩 (DF_DDC_3(x2))을 제작하여 체내에서 측정 가능한 약물 농도가 유지되도록 구현하였다.

또한, TR을 방출하는 마이크로칩 (tranilast microchip, TR_DDC)에는 한 쌍의 2 mm 또는 3 mm 길이의 채널과 약물 저장소를 구성하여 (각각 TR_DDC_2, TR_DDC_3) 약물 방출 실험을 수행하였다. 이 실험에서 더 많은 약물을 방출했던 2 mm 길이의 채널과 약물 저장소가 두 쌍 내장된 마이크로칩 (TR_DDC_2(x2))을 통해 약물 방출 속도를 늘려 효과적으로 섬유화를 억제할 수 있도록 하였다.

마이크로칩에서 방출된 TR이 DF 전달의 재현성에 미치는 영향을 평가하기 위해, DF_DDC_3(x2)와 TR_DDC_2(x2)를 결합한 최종 형태의 마이크로칩 (dual microchip loaded with tranilast, Dual_DDC)을 제작하여, 8주령의 Sprague-Dawley rat (SD rat)에 30일간 이식하였다. DF 전달 재현성을 평가하기 위해, TR를 탑재하지 않은 마이크로칩 (dual microchip without tranilast, Dual_DDC w/o TR)을 이식한 실험군에서의 혈중 DF의 농도를 비교하였다.

3. 연구 결과

생체 환경을 모사한 환경에서 DF_DDC를 이용하여 약물 방출 실험을 수행한 결과, 채널의 길이가 가장 짧은 DF_DDC_2에서는 재현성 있는 약물 방출이 이루어지지 않았다. DF_DDC_3와 DF_DDC_4에서는 DF가 선형적으로 방출되었으며, 채널의 길이에 따라 방출속도 역시 조절되었다 (그림 1, 표 1). 두 쌍의 채널과 약물 저장고로 구성된 DF_DDC_3(x2)에서는 DF_DDC_3과 비교하였을 때 하루에 약 2배의 약물이 방출됨을 확인하였다.

TR_DDC를 이용한 약물 방출 실험에서는, 실험한 모든 마이크로칩에서 TR이 서방출 되는 것을 확인하였으며 (그림 1), 약물의 방출 속도는 채널의 길이와 채널 및 약물 저장고 쌍의 개수에 의해 조절되었다 (표 1).

DF의 약동학 분석을 위해 DF_DDC_3(x2)와 TR_DDC_2(x2)를 결합한 Dual_DDC을 제작하여 (그림 2) SD rat에 이식하였다. Dual_DDC w/o TR 을 이식한 실험군과 혈중 DF 농도를 비교한 결과, 방출이 개시된 이후 12일까지 혈중 DF 농도는 40.28-49.84 ng/ml로 두 실험군에서 비슷하게 유지되었다 (그림 3). 그러나, 이식 15일 후부터 Dual_DDC w/o TR 실험군에서는 혈중 DF 농도가 3.48-13.47 ng/ml으로 감소한 반면, Dual_DDC 실험군에서는 23.24-33.75 ng/ml의 혈중 DF 농도를 보여 실험군 간에 차이를 보였다. 또한, 실험을 진행하는 기간 동안 Dual_DDC 실험군에서의 혈중 TR 농도는 2.33-8.98 ng/ml로 분석되어, TR이 섬유화 반응을 억제하는 기능만 수행함을 확인하였다.



그림 1. Dual_DDC 이미지
Scale bar = 5 mm

4. Acknowledgements

본 연구는 2021 년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2021R1A2B5B03001914). 또한 서울대병원의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 03-2022-2090).

5. 참고 문헌

[1] Lee, Seung Ho, et al. "Implantable micro-chip for controlled delivery of diclofenac sodium." *Journal of Controlled Release*, 196, p. 52-59, 2014.

[2] Seto, Yoshiki, et al. "Protective effects of tranilast on experimental colitis in rats." *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 90,p. 842-849, 2017.

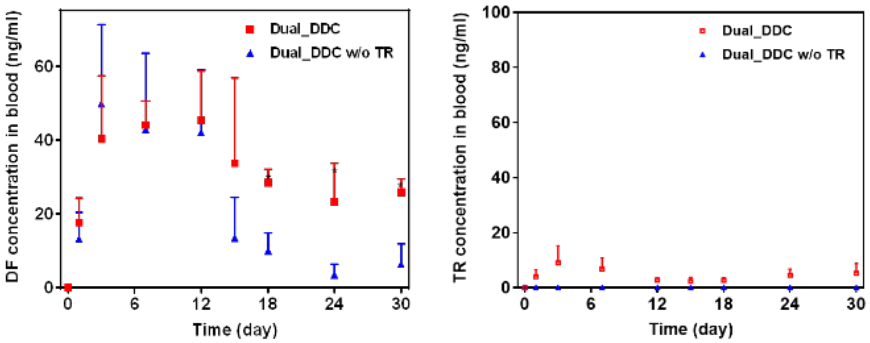


그림 3. 혈중 약물 농도 (좌) 혈중 DF 농도 (우) 혈중 TR 농도

Evaluation of Paste-Type Micronized Acellular Dermal Matrix for Soft Tissue Augmentation: Volumetric and Histological Assessment in a Mouse Model

Lan Sook Chang [1*], Sang Wha Kim[2], Young Bin Choy[3,4]

[1]Department of Plastic and Reconstructive Surgery, College of Medicine, Hanyang University

[2]Department of Plastic and reconstructive surgery, Seoul National University College of Medicine

[3]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine

[4]Institute of Medical and Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University

[*]aseret@naver.com

ABSTRACT

A biological injectable material, paste-type micronized acellular dermal matrix (ADM), has been proven effective in wound healing by filling defects through tissue replacement. This study aimed to compare the efficacy of paste-type micronized ADM on soft tissue augmentation with that of the conventional fillers in animal experiments. Two distinct paste-type micronized ADMs, which were mixed with distilled water (mADM) and gelatin (mADM+GEL), respectively, were compared with conventional fillers, hyaluronic acid (HA) and polymethyl methacrylate (COL+PMMA). Thus, four different types of fillers were each injected into the dorsum of nude mice to compare the volume retention and biocompatibility. During the 8-week experimental period, ultrasound and computed tomography (CT) images were obtained for volumetric analysis. Histological evaluation was performed using hematoxylin and eosin and CD 31 staining. According to the CT images at week 8, the mADM and mADM+GEL showed a higher volume persistence rate of 113.54% and 51.12%, compared with 85.09% and 17.65% for HA and COL+PMMA, respectively. The 2-week interval ultrasound images revealed that the mADM showed a volume increase in width rather than in height, and the HA showed a volume decrease by decreasing the width while the height was relatively maintained. Histological analysis showed marked fibrous invasion and neovascularization with the mADM and mADM+GEL compared to that of the conventional fillers.

1. INTRODUCTION

The tremendous interest in injectable materials for soft tissue volume augmentation is growing with the preference for noninvasive treatment and ease of application. Synthetic materials have obvious advantages, but the trend in this field is moving towards the use of biological materials. [1] Together with collagen and hyaluronic acid, micronized acellular dermal matrix (ADM) is a promising biological injectable material that has attracted attention. The ADM is processed by removing cell components from cadaver skin into an acellular sheet of dermal proteins. It has been widely used for dermal replacement, and safe and effective tissue integration has been demonstrated in various applications. Micronized ADM is a particulate ADM made by freeze-fracturing the acellular dermis with resulting variable particle size. Most micronized ADMs have been outstanding in wound healing especially for deep and narrow wound. [2] The micronized ADM for wound dressing is processed by increasing the particle size to facilitate host cell penetration and compounding other polymers, such as gelatin and hyaluronic acid, to make a paste that improves applicability. [3] Based on clinical experience, It is observed that the soft tissue defect was filled by tissue replacement when paste-type micronized ADM was applied to a tunnel-shaped wound. This finding raised the possibility of micronized ADM as a soft tissue filler. This study aimed to compare the augmentation effect of paste-type micronized ADM with conventional fillers in animal experiments to predict its potential as a soft tissue filler.

2. MATERIALS AND METHODS

The acellular dermal matrix was micronized into particles with an average size of 650 μm. The dermis powder was made into two types of paste by evenly suspending in sterile distilled water (CG reallo, mADM) and mixed with gelatin to increase cohesivity (CG paste, mADM+GEL). Both products were provided by CG Bio Co. Ltd. (Gyeonggi-do, South Korea). To compare the efficacy of current widely-used fillers, crosslinked hyaluronic acid filler (Giselleligne, HA), as a representative absorbable filler, and bovine collagen plus polymethyl methacrylate (PMMA) microbeads (Artesense, COL+PMMA) were chosen as representative permanent fillers.

Four types of fillers (COL+PMMA, HA, mADM, and mADM+GEL) were injected into the dorsum of nude mice to

compare volume retention and biocompatibility. During the 8-week experimental period, ultrasound evaluations were performed at 2-week intervals, and computed tomography (CT) scans were taken at weeks 0 and 8 for volumetric analysis. Histological evaluation was performed using hematoxylin and eosin and CD 31 staining at weeks 4 and 8 after harvesting the injected filler with the covered skin.

3. RESULTS

According to the CT images at week 8, the mADM and mADM+GEL showed a higher volume persistence rate of 113.54% and 51.12%, compared with 85.09% and 17.65% for HA and COL+PMMA, respectively. (Fig. 1)

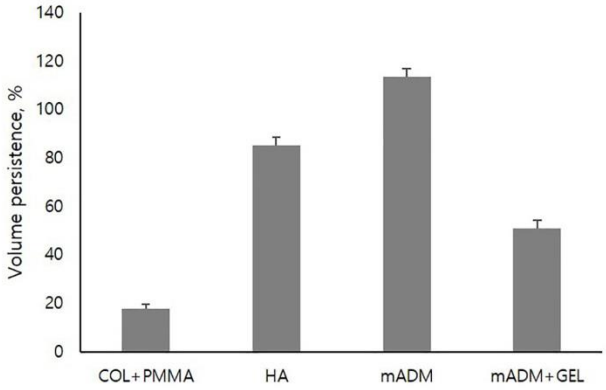


Fig. 1

The 2-week interval ultrasound images revealed that the rate of change between height and width differed according to the filler type. The mADM showed a volume increase in width rather than in height and the HA showed a volume decrease by decreasing the width while the height was relatively maintained. (Fig. 2)

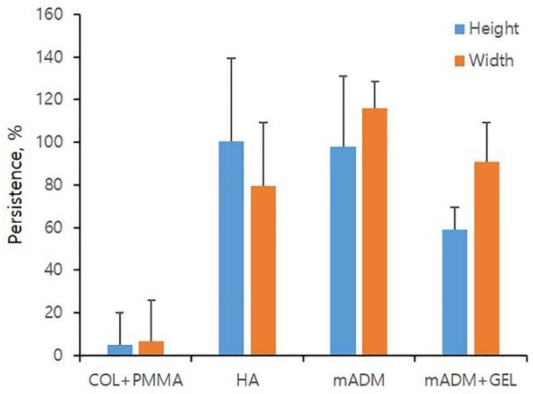


Fig. 2

Histological analysis showed marked fibrous invasion and neovascularization with the mADM and mADM+GEL compared to that of the conventional fillers. (Table 1)

	Inflammatory cell infiltration		Fibrous capsule		Fibrous invasion		Neovascularization	
	4wk	8wk	4wk	8wk	4wk	8wk	4wk	8wk
COL+ PMMA	++	++	-	+	-	+	-	+
HA	-	-	+	++	-	-	-	-
mADM	++	+	-	+	+	++	++	+++
mADM +GEL	++	+	-	+	+	++	++	+++

Table 1

4. CONCLUSIONS

This experiment confirmed that paste-type micronized ADM has potential as a soft tissue filler by tissue replacement rather than intradermal filling, and its efficacy is comparable to that of commercial fillers. However, further studies on optimizing particle size, the fraction of ADM, and carrier selection are needed under variable control.

5. ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by Young Medical Scientist Research Grant through the Daewoong Foundation (DY18205P)

6. REFERENCES

[1] Sclafani, A. P., & Romo III, T. (2001). Collagen, human collagen, and fat: the search for a three-dimensional soft tissue filler. Facial Plast Surg. 17(01): 079-085.

[2] Kim, Y. H., Shim, H. S., Lee, J., & Kim, S. W. (2022). A Prospective Randomized Controlled Multicenter Clinical Trial Comparing Paste-Type Acellular Dermal Matrix to Standard Care for the Treatment of Chronic Wounds. J. Clin. Med. 11(8): 2203

[3] Jang, H. J., Kim, Y. M., Yoo, B. Y., & Seo, Y. K. (2018). Wound-healing effects of human dermal components with gelatin dressing. J Biomater Appl. 32(6): 716-724.

P-123

기체발생식 일회용 약물주입펌프와 탄성체 약물주입펌프의 유량 일관성 비교

이경진[1], 이정찬[2*]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[1]

서울대학교 의과대학 의공학교실[2]

Flow Rate Consistency of a Chemically Driven Disposable Infusion Pump Compared with Elastomeric Pumps

Kyoung Jin Lee[1], Jung Chan Lee[2*]

Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University Graduate School, Seoul, Republic of Korea[1]

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea[2]

*ljch@snu.ac.kr

Abstract

Non-electric infusion pumps are cheap and convenient. But, their infusion rates are less controlled and more affected by the environment than electric infusion pumps. Therefore, understanding the featured infusion rate profile of each non-electric pump is essential. Chemically-driven pumps can deliver medication more consistently than elastomeric pumps. However, no study has yet examined the improved consistency of a chemically-driven pump through the quantitative comparison with an elastomeric pump. This study investigated the flow rate deviations of a chemically driven pump and two elastomeric pumps associated with the remaining volume in the reservoirs and the height of their drug reservoirs. The chemically-driven pump showed a smaller change rate of flow rate (root mean square error, RMSE = 5%) compared with elastomeric pumps (RMSE > 10%).

1. 연구 배경

수동식의약품주입펌프(Nonelectric disposable infusion pump)는 항암 화학요법이나 무통주사 등 여러 약물 요법에 사용되고 있다. 하지만, 수동식의약품주입펌프는 전동식의약품주입펌프 만큼 약물의 주입속도를 정확히 제어할 수 없다[1]. 따라서 수동식의약품주입펌프을 사용할 때는 환자의 안전을 보호하고 요법의 효험을 증대시키기 위하여 개별 제품의 특성을 이해하는 것이 중요하다[1, 2].

수동식의약품주입펌프는 약물저장부와 약물주입부 사이의 모세관 저항을 이용하여 유량을 조절한다. 약물저장부와 유속조절부의 사이의 튜브의 저항을 무시할 만큼 작다고 가정하면 약물주입속도는 하겐-푸아죄유의 법칙에 따라 계산할 수 있다. 하겐-푸아죄유의 법칙은 아래 식 (1)과 같이 표현할 수 있다.

$$Q = \frac{(\pi D^4)(\Delta P)}{128\mu L} \quad (1)$$

식 (1)에서 D와 L은 각각 모세관저항의 지름과 길이를 의미한다. ΔP 는 관저항의 입구와 출구의 압력차이를, μ 는 관저항을 지나는 유체의 점성을 의미한다. 약물저장부와 유속조절부가 동일한 높이에 위치할 때 모세관저항의 입구 압력은 약물저장부의 압력과 같다. 환자의 카테터와 연결되어 있는 모세관저항 출구의 압력은 환자의 정맥압과 같다. 약물저장부에 압력을 공급하는 방법은 스프링, 음압챔버 등 다양하지만, 탄성체 벌룬 약물저장소의 복원력을 이용하는 탄성주입펌프가 일반적이다[3]. 하지만 저장된 약물의 양에 관계없이 복원력이 일정한 탄성체 벌룬을 설계하는 것은 어렵기 때문에 대부분의 탄성주입펌프는 약물 주입 초기와 말기에 약물주입속도가 크게 달라진다.

아나파(ANAPA, E-WHA Meditech Inc., Republic of Korea)는 가스발생반응을 이용하는 일회용주입펌프다. 아나파는 저장부와 반응챔버로 구성되는데 저장챔버는 피스톤으로 약물저장챔버와 기체저장챔버로 나뉘어져 있다. 약물을 약물저장챔버에 충전하면 피스톤이 기체저장챔버 쪽으로 밀려나며 기체저장챔버 내부의 공기를 환기 밸브를 통해 외부로 배출한다 [4]. 이 환기 밸브는 반응챔버의 압력이 상승하면 닫히도록 설계되어 있다. 반응챔버에는 탄산나트륨과 구연산이 격벽으로 분리되어 있는데 약물을 충전한 후에 이 격벽을 부러뜨리면 반응물들이 만나게 되고, 이산화탄소 생성을 시작한다. 생성된 이산화탄소 기체는 기체저장챔버로 공급되고 피스톤을 약물챔버 쪽으로 밀어낸다. 설정된 유량에 필요한 압력보다 높은 압력이 피스톤에 전달되지 않도록 과잉 기체는 압력 조절 밸브를 통해 외부로 배출된다. 결과적으로 기체가 충분히 빠르게 생성된다면 기체저장챔버는 계속 일정한 압력을 유지할 수 있고, 따라서 기체발생반응을 이용해 구동되는 펌프는 약물저장소에 남아 있는 약물의 양과 관계 없이 약물을 일정한 속도로 주입할 수 있다.

탄성펌프의 경우, 탄성체 저장소의 복원력이 작용하는 상태에서 약물을 충전해야 하기 때문에 구동압력을 높게 설정하면 약물을 충전하기가 힘들어질 수 있다. 반면, 기체생성 방식의 펌프는 약물 충전 후에 약물저장소를 가압하기 때문에 약물 충전 과정에 부담을 높이지 않고 높은 구동압력 설정이 가능하다. 제조사에 따르면 아나파 펌프의 구동압력은 약 750 mmHg으로 대부분의 탄성펌프 구동 압력(260-520 mmHg)에 비해 높은 편이다 [3]. 수동식 주입펌프에서 높은 구동 압력은 약물저장부의 높이에 의한 약물주입속도 변화를 줄여준다.

앞서 설명한 구동방식 상의 장점 때문에 기체발생식 주입펌프가 탄성펌프 보다 정확한 유량 제어가 가능할 것으로 기대되지만 아직까지 이에 대해 정량적인 비교를 한 연구는 없었다. 본 연구에서 기체발생식 펌프인 아나파와 두 가지 모델의 탄성펌프, Autofuser S (Ace Medical Co. Ltd., Republic of Korea)와 Infusor SV2 (Baxter International Inc., US)에 대해 전체 주입시간동안의 유량 변화를 측정하고 이를 비교하였다. 또한 약물저장소의 높이를 달리하여 실험하여 높이차에 의한 약물주입속도 변화를 조사하였다.

2. 연구 방법

ANAPA, Autofuser, Infusor에 대해 각각 주입속도가 2 ml/h, 충전 용량이 100 ml에 가까운 모델을 선정하였다 (Table 1). 모든 펌프에 대하여 0.9% 염화나트륨 용액을 주입 용액으로 사용하여 실험하였다. Infuser SV2의 경우, 5% Dextrose 용액을 사용할 때 2ml/h로 주입되도록 교정되었지만 해당 제품의 설명서에서 0.9% 염화나트륨 용액을 사용할 경우 10%의 유량 상승이 있다고 밝히고 있었기 때문에 0.9% 염화나트륨 용액으로 실험하고 대신에 결과를 분석할 때 2.2 ml/h를 설정 유량으로 사용하였다.

Products	Anapa®	Autofuser S®	Infusor® SV2
			
Manufacturer	E-WHA Meditech Inc.	Ace Medical Co. Ltd.	Baxter International Inc.
Country	Republic of Korea	Republic of Korea	US
Flow rate	2 mL/h	2 mL/h	2 mL/h
Filling volume	100 mL	100 mL	96 mL
Drug diluent	0.9% NaCl	0.9% NaCl	5% Dextrose
Temperature	23℃	25℃	33.3℃

Table 1. Specification of Infusion pumps

펌프의 약물저장부를 유속조절부보다 50cm 아래에 두었을 때(ΔH=-50cm), 유속조절부와 동일한 높이에 두었을 때(ΔH =0), 유속조절부보다 50cm 위에 두었을 때(ΔH=+50cm)에 대하여 실험하였다 (Figure 1). 정밀저울으로 주입된 액체의 무게를 측정하여 6분마다 무게를 기록하였다. 유속조절부의 온도는 순환식 항온수조를 이용하여 제조사가 지정한 온도로 맞추어 주었다. 전체 실험 시스템은 펌프가 설치되지 않은 상태에서 5일간 테스트하여 안정성과 증발의 영향을 확인하였다.

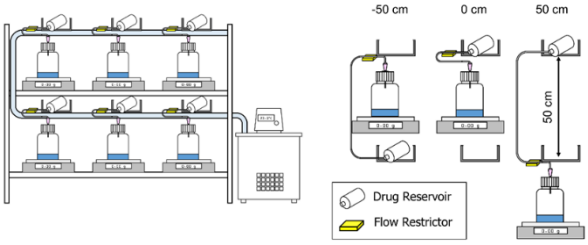


Figure 1. Schematics of the experimental setup

측정된 유속이 0.01mL/min 이하인 경우, 주입이 종결된 것으로 간주하였다. 측정된 유량 데이터는 19샘플씩 이동평균하여 스무징하였다. 평균주입속도는 전체주입볼륨을 총 주입시간으로 나누어 계산하였다. 실험한 펌프 개체 중 동일 개체의 평균주입속도 평균값에서 5% 이상 벗어난 개체는 분석에서 제외하였다.

실험 개체마다 총 주입시간이 다르기 때문에 펌프 간의 주입속도 비교를 위하여 데이터를 충전약물 대비 잔여약물의 백분율에 대한 주입속도 그래프로 변환하였다. 이를 위해 약물이 90% 남은 시점부터 10% 남은 시점까지 10% 간격으로 주입속도 값을 리샘플링였고, 리샘플링한 주입속도와 설정 유량값과의 오차율을 계산하였다.

3. 연구 결과

펌프 없이 진행한 5일 동안의 예비 실험에서 여섯 개의 저울에 각기 놓인 물병에서 총 0.63g의 무게감소가 있었다. 즉, 시간 당 0.005mL의 증발이 있었고 이 값은 실험한 펌프의 주입속도에 비해 무시할 수 있을 만큼 작다.

약물저장소와 유속조절부가 동일한 높이에 있는 경우, 아나파는 두 탄성펌프에 비해 전체주입시간 동안 작은 오차율을 유지하였다 (Figure 2, green filled circles). ΔH=-50cm(Figure 2, red filled circles)일 때와 ΔH=+50cm(Figure 2, blue filled circles)을 포함하는 경우, 아나파의 RMSE는 3.38%(n=27)에서 5.06%(n=72)로 상승하였다. Autofuser S와 Infusor SV도 두 높이차 조건을 추가하자 각각 14.24%(n=36)에서 16.42%(n=81)로, 11.32%(n=18)에서 12.26%(n=54)로 RMSE값이 증가하였다. 높이차에 의한 주입속도 오차의 증가량은 Infusor가 가장 작았다. 아나파는 높이차에 의한 영향을 받은 이후에도 높이차 영향을 받지 않았을 때의 탄성펌프 유량오차(RMSE > 10%)보다도 작은 값의 평균오차율(~5%)을 보였다.

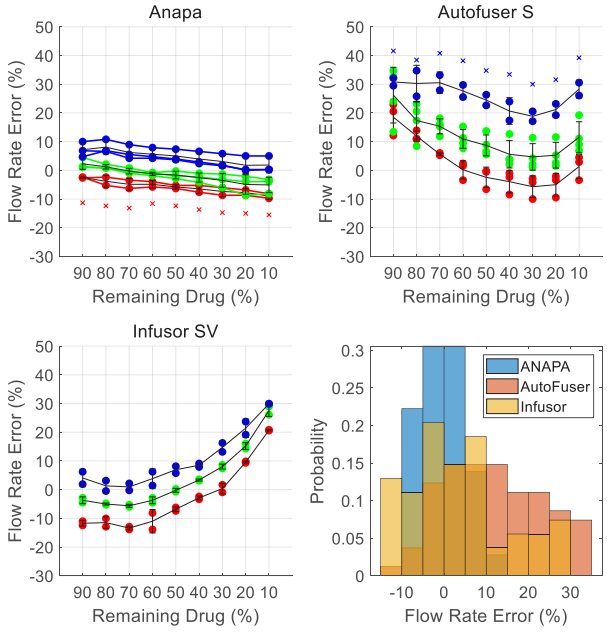


Figure 2. Flow rate error profiles and distributions

4. Acknowledgements

이 연구에 사용된 일부 실험 재료는 E-WHA Meditech Inc.에서 제공하였습니다.

5. 참고 문헌

[1] J. G. Hobbs et al. "Flow rate accuracy of ambulatory elastomeric and electronic infusion pumps when exposed to height and back pressures experienced during home infusion therapy." Expert Rev. Med. Devices, Vol. 16, No. 8, pp. 735-742, 2019

[2] B. M. Ilfeld, T. E. Morey, and F. K. Enneking. "The delivery rate accuracy of portable infusion pumps used for continuous regional analgesia." Anesth. Analg., Vol. 95, No. 5, pp. 1331-1336, 2002

[3] E. A. Skryabina and T. S. Dunn. "Disposable infusion pumps." Am. J. Health Syst. Pharm., Vol. 63, No. 13, pp. 1260-1268, 2006

[4] Y. M. Kim, "Internal pressure-adjustable liquid medicine injection apparatus," US Patent 10960133 Patent Appl. US16/090,476, 2021

P-124

디지털 엑스선촬영장치를 이용한 치과재료의 방사선불투과성 시험방법 고찰

김현진, 이승열*, 이준석, 곽동훈, 임천일, 박창원
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기연구과

A discussion on radiopacity test of dental materials using Digital general X-ray imaging devices

Hyun-Jin Kim, Seung-Youl Lee*, Jun-Seok Lee, Dong-hoon Gwak, Chun-Il Lim, Chang-Won Park,
Medical Device Research Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korea
*dasom1022@korea.kr

Abstract

The purpose of this study is to verify scientific feasibility and find the optimal conditions using a digital general X-ray imaging device with a relatively large detector and superior image quality compared to the dental X-ray imaging device guided by the international standard. Specimens are in the form of disc with a diameter of 15 mm and a thickness of 1 mm using a suitable mold according to ISO 13116, and products from 4 companies with respectively different radiopacity was used. As a result of the study, it was sufficient to replace the test with a general X-ray imaging device, and the best results were obtained when the optimal conditions for the test were 60 kV and 4 mAs.

1. INTRODUCTION

Radiopacity test is one of the important characteristics of dental materials required to distinguish it from other teeth and surrounding tissues or to check whether the material remains [1]. Therefore, if a manufacturer claims the radiopacity of some materials such as direct dental restorations, dental adhesives, root canal filling materials, and cavity filling materials, it is a performance evaluation item that must be submitted for the approval [2].

ISO 13116 (Dentistry - Test Method for Determining Radio-Opacity of Materials) [3] was enacted in 2014 as a radiopacity test standard for dental materials. It requires the use of aluminum step wedges with a thickness of (0.5 to 5.0) mm as a reference standard that aluminum has an equivalent radiopacity at the same thickness as the dentin of a tooth. For imaging conditions, radiation is irradiated using a dental X-ray imaging device including a conventional or digital sensor in the range of tube voltage (60 ± 10) kV, tube current 10 mA, and exposure time (100 ~ 400) ms. However, digital sensing used for intraoral imaging has a very small size of the detector, so it is difficult to simultaneously photograph and analyze the specimen and aluminum step wedge for the radiopacity performance evaluation test of the materials.

On the other hand, in the case of a general X-ray imaging device, it is a radiation device that takes pictures outside the mouth, and the size of the detector is large, so that the specimen and the step wedge can be fixed at once, and it is easy to set various imaging conditions according to the target specimen, so that excellent quality images can be obtained. Therefore, the goal of this study is to verify the scientific validity of whether an alternative test is possible with a digital general X-ray imaging device that is relatively easy to set various test conditions and has superior quality compared to the dental X-ray imaging device guided by ISO 13116.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Fabrication of radiopacity specimens

In this study, Rely X-U200 (3M ESPE, USA), Metacem (Meta Biomed, Korea), Vioseal (Spident, Korea), and Adseal (Meta Biomed, Korea) were selected as four products with different radiopacity [Table 1]. The specimen was prepared in the form of a disk (diameter 15 mm × thickness 1 mm) using a suitable mold according to ISO 13116. The cured material was allowed to cure for a period of time after mixing. The thickness of the fabricated specimen was controlled with a micrometer for standardization, and excess material was stored in a humid condition at 37 °C until the radiopacity test was performed after polishing.

Table 1. The radiopacity of the dental materials used in the present study

Name	Specimen code	use	Radiopacity (mm Al)	Manufacture
Rely X U200	A	Dental cement	1.79	3M ESPE, USA
Metacem	B	Dental cement	2.3	Meta Biomed, Korea
Vioseal	C	Root canal sealing materials	≥8	Spident, Korea
Adseal	D	Root canal sealing materials	4.25	Meta Biomed, Korea

2.2. Fabrication of aluminum step wedge

Aluminum step wedges are made of aluminum with a minimum purity of 98 % (mass fraction) with less than 0.1 % (mass fraction) copper and less than 1.0 % (mass fraction) iron

according to ISO 13116 in a thickness range of (0.5 to 10.0) mm. It consisted of equally spaced steps. As shown in Fig. 1a, the thickness deviation of each step is less than 0.05 mm, with a total of 20 steps.

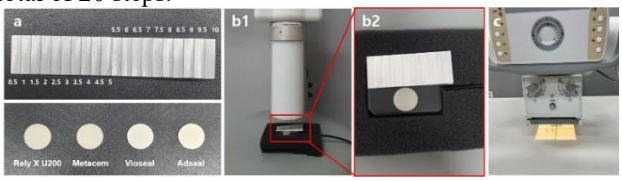


Figure 1. a: Aluminum step wedge (0.5 ~ 10 mm), b1 and b2: Specimens and step wedge on digital sensor and dental X-ray imaging devices, c: General X-ray imaging devices

2.3. Conditions of X-ray imaging devices

The dental X-ray imaging device (STAR-X, HDX, KOREA) used in the experiment has a setting range of 65 kV tube voltage, 3 or 6 mA tube current, and 10 ~ 320 ms exposure time [Figure 1b], General X-ray imaging devices (DRGEM, DIAMOND, KOREA) have setting ranges of tube voltage (40 ~ 150) kV, tube current (10 ~ 640) mA, and tube current seconds (0.1 ~ 500) mAs [Fig. 1c].

2.4. Radiopacity test procedure

Measure the thickness of the specimen stored in a humid condition at 37 °C according to ISO 13116 and each step of an aluminum step wedge using a micrometer to an accuracy of 0.01 mm before radiopacity.

To find the optimal radiation conditions when evaluating the radiopacity of dental materials using a general X-ray imaging device, Each of the four specimens was placed together with a step wedge in the center of the detector of the general X-ray imaging device. The distance between the tube and the tube was 350 mm (tube voltage 65 kV, tube current 10 mA, exposure time 100 ms) and 700 mm (tube voltage 65 kV, tube current 40 mA, exposure time 100 ms), respectively. After that, the distance between the subject and the tube was fixed at 700 mm, the exposure time was set to 100 ms, and the tube voltage was changed to 50, 60, 70 kV and the tube current to 40, 80, 160 mA.

2.5. Grayscale analysis

The captured image files were measured in gray scale using Adobe Photoshop CS3 Extended, and the average of the readings of each specimen was converted into millimeters of aluminum (mm Al).

3. RESULT AND DISCUSSION

Table 2 shows radiation values when a dental X-ray imaging apparatus and a general X-ray imaging apparatus are photographed under the conditions of ISO 13116. For specimens taken using a dental X-ray imaging device, the gray scale was 1.5 to 2.0 for Rely X U200, 2.0 to 2.5 for Metacem, 5.0 to 5.5 for Vioseal, and 5.0 to 5.5 for Adseal. On the other hand, the gray scale of general X-ray imaging equipment under the same conditions did not fall within the range of aluminum step wedges except for Vioseal.

To solve this, the distance was doubled and the irradiation conditions were quadrupled according to the law of the inverse square of the distance, and shooting (distance 700 mm, tube voltage 65 kV, tube current 40 mA, exposure time 100 ms) was performed. As a result of increasing the distance and changing the irradiation conditions, Rely X U200 showed values equivalent to 1.5 to 2.0, Metacem 2.5 to 3.0, Vioseal 9.0 to 9.5, and Adseal to an aluminum step wedge of 4.0 to 4.5. It was confirmed that a general X-ray imaging device was sufficient to replace the radiopacity test.

Table 2. Radiopacity of each specimen tested according to ISO 13116 conditions

Device	Irradiation condition	A	B	C	D
Dental X-ray imaging device	350 mm 65 kV 6 mA 160 ms	1.5~2.0	2.0~2.5	5.0~5.5	5.0~5.5
General X-ray imaging device	350 mm 65 kV 10 mA 100 ms	<0.5	<0.5	1.5~2.0	<0.5
	700 mm 65 kV 40 mA 100 ms	1.5~2.0	2.5~	9.0~9.5	4.0~4.5

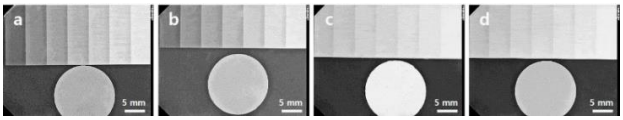


Figure 2. Radiopacity image of each specimen and step wedge measured with a dental X-ray device

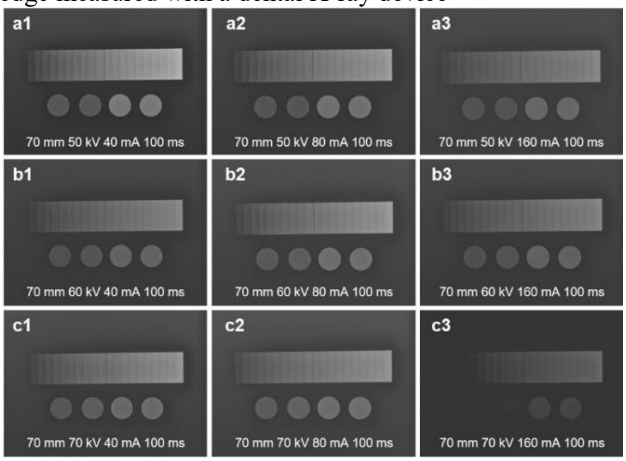


Figure 3. Radiopacity image of aluminum step wedges measured according to variables in a general X-ray image device

4. Acknowledgements

The research was supported by a grant (20171MFD346) from Ministry of Food and Drug Safety in 2022.

5. Reference

[1] G. Pekkan, Avicenna J. Dent. Res. 8, e36847, 2016

[2] International Organization for Standardization (ISO). Dentistry - Polymer-based restorative materials; ISO 4049:2019.; ISO: Geneva, Switzerland, 2019.

[3] International Organization for Standardization (ISO). Dentistry - Test Method for Determining Radio-Opacity of Materials. ISO 13116:2014.; ISO: Geneva, Switzerland, 2014.

P-125

음향렌즈 기반 초음파를 이용한 종양 내 약물 전달 효율성 향상 연구

박준홍[1*], 이승현[2], 전호윤[1], 김정훈[2], 김다정[3], 이병철[1]

한국과학기술연구원 바이오닉스연구센터[1], 서울대학교병원 영상의학과[2], 서울대학교병원 대사체학실험실[3]

Acoustic lens-attached ultrasound for improving drug delivery efficiency in tumor

Jun Hong Park[1*], Seounghyun Lee[2], Hoyoon Jeon[1], Jung Hoon Kim[2], Da Jung Kim[2], Byung Chul Lee[1]

[1]Bionics Research Center, Korea Institute of Science and Technology (KIST), Korea

[2]Department of Radiology, Seoul National University Hospital, Korea

[3]Metabolomics Core Facility, Seoul National University Hospital, Korea

[*]junhongpark@kist.re.kr

Abstract

Target-specific drug release is essential approach to chemotherapy for enhancing drug uptake and penetration into tumors. Ultrasound-responsive nano-/micro-sized drug carrier is an emerging solution for target specificity of antitumor drug. Its practical application cannot be achieved due to its complicated and time-consuming synthetic process, and limited ultrasound-responsive conditions. Here, we propose an acoustic lens-attached ultrasound (ALUS) as a simple and efficient drug delivery system (DDS). We inject the antitumor drug and microbubble into the vein and apply the ALUS at the desired target tumor. The polymer-based convex acoustic lens allows ultrasound beam to converge to the tumor target. Focusing acoustic energy locally achieves microbubble destruction and then it promotes drug delivery with high target specificity. We show its synergistic antitumor efficacy and tumor growth inhibition of the combination of antitumor drug (doxorubicin), ALUS and microbubble in murine melanoma model by target-specifically releasing the drug. This novel, simple and efficient DDS enables a preclinical research transition and a potential clinical treatment approach for ubiquitous healthcare.

1. 연구 배경

화학요법(Chemotherapy)은 세포의 비정상적인 성장을 저해하는 기작을 기반으로 하여 널리 활용되는 항암 치료 방법이다[1]. 화학요법은 체내에 항암제의 일부만 종양 부위에 도달하고 나머지는 다른 조직에 쌓여 독성을 내거나, 약효가 발현되기 전에 제거(Clearance)되어 약물의 효율성이 떨어지는 등의 부작용이 발생할 수 있다[2]. 이러한 부작용을 해결하기 위해서 항암 치료제를 타겟 부위에 효과적으로 전달할 수 있는 약물전달시스템(Drug delivery system, DDS)이 새로운 항암 치료 전략으로 도입되었다.

DDS에는 주사기 등을 이용한 약물의 직접적인 종양 내 주입 방식과 레이저, 초음파 등을 이용한 간접적인 종양 내 약물 전달 방식이 있다. 직접 주입 방식과 레이저 기반의 약물 전달 방식은 각각 침습적 방식에 의한 부작용, 종양의 깊이에 따른 제한적인 치료 부위 등의 한계점이 있기 때문에 실제 임상에 활용하기에 제한적이다.

초음파 기반의 종양 내 약물 전달 방식은 항암제를 미세기포(Microbubble)와 함께 투여하거나 항암제가 캡슐화된 형태로 포함된 초음파 반응형 미세 캐리어(Ultrasound-responsive microcarrier)를 투여하고 종양 부위에 초음파 자극을 가하는 방식으로 약물 전달의 효율성을 높인다. 초음파에 의한 기계적 자극을 통해서 항암제와 함께 투여된 미세 기포 또는 미세 캐리어가 파괴되고 변형되면서 표적 종양 부위에서의 약물 전달 효율성을 높인다(초음파 매개 미세 기포 파괴). 초음파를 이용한 표적 약물 전달 방식은 향상된 항암치료 효과를 보여주지만, 복잡하고 시간 소모가 큰 약물 전달 캐리어의 합성 과정, 제한적인 초음파 자극 조건들로 인해서 임상 적용 가능성이 낮다.

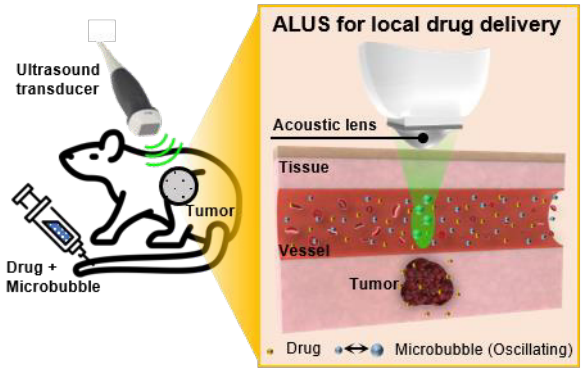


그림 1. 음향렌즈 부착 초음파(ALUS) 기반 약물전달시스템(DDS) 작용 기전 도식

기존의 초음파 트랜스듀서의 경우, 트랜스듀서의 형태에 따라서 음향장(Acoustic field)이 결정되는데, 표적 종양의 위치 및 크기에 따라 하나의 트랜스듀서로는 초음파 자극 조건을 약물 전달 조건에 맞게 변경하는 것이 어렵기 때문에 이를 위해서는 다양한 형태의 초음파 트랜스듀서가 다수 필요하다. 위상배열(Phased-array) 트랜스듀서를 이용하면 초음파 빔의 전자기학적 제어를 통해 하나의 트랜스듀서로도 초음파 자극 조건을 다양하게 구현할 수 있지만, 이를 위해서는 전문적인 기술과 지식이 필요하기 때문에, 의학 전문가들이 현장에서 상황에 맞게 초음파 자극 조건을 조절하여 활용하기 어렵다.

본 연구에서는 음향렌즈를 이용하여 초음파 빔을 제어하는 방식을 활용하여 초음파 기반의 효율적인 약물 전달 기법을 제안하였다. 볼록한 형태의 음향렌즈를 초음파 트랜스듀서에 결합한, 음향렌즈 부착 초음파(Acoustic lens-attached ultrasound, ALUS)는 추가적인 장비와 전자기학적 제어 없이도 특정 부위에 음향에너지를 집속시킬 수 있어서 단순하고, 경제적으로 약물 전달의 효율성을 향상시킬 수 있다. 수치해석과 측정 실험을 통해서 ALUS의 음향 특성을 분석하고, 미세유체채널(Microfluidic channel) 내에서 음향 특성 파라미터와 유동조건에 따른 ALUS 매개 미세 기포 파괴 정도를 확인하였다. ALUS에 의한 약물 전달 효과 및 항암치료효과는 피하 흑색종 생쥐 모델(Murine melanoma

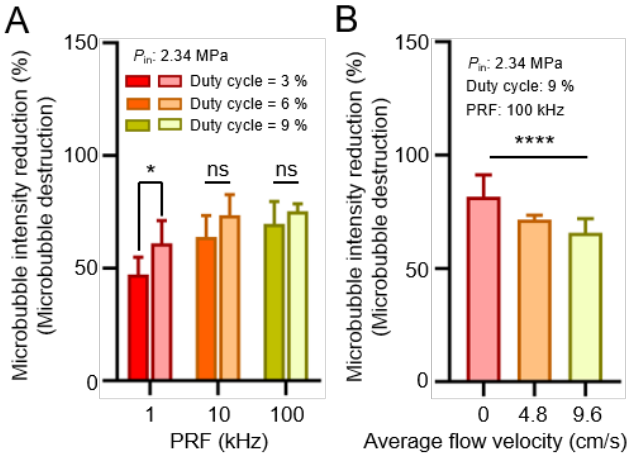


그림 2. 미세유체채널 내에서 (A) 음향 특성 파라미터와 (B) 유동조건에 따른 ALUS 매개 미세 기포 파괴 정도

model)을 이용하여 확인하였고, 이를 통해서 제안한 시스템의 임상적용 가능성을 확인하였다.

2. 연구 방법

음향장 시뮬레이션 소프트웨어를 사용하여 초음파를 집속시킬 수 있는 음향렌즈의 형상을 계산하고, 계산된 형상기반의 몰드를 3D 프린트하여 PDMS 고분자 재질의 음향렌즈를 제작하였다. 3.3 MHz의 중심 주파수를 가지는 64개 채널의 위상배열 초음파 트랜스듀서와 제작한 음향렌즈를 결합하고 FPGA 기반의 64개 채널 초음파 펄서 시스템을 연결하여 ALUS 시스템을 구축하였다.

구성한 ALUS 시스템은 하이드로폰을 이용하여 음향 특성 분석을 수행하였고, 235 μm 직경의 미세유체채널에 미세기포를 흘려주면서 음향 특성 파라미터(음향 압력, pulse repetition frequency(PRF), duty cycle)와 유속조건에 따른 초음파 매개 미세기포 파괴 정도를 고속카메라를 이용하여 확인하였다.

피하 흑색종 생쥐 모델에 (1)항암제(Doxorubicin, DOX)만 주입한 그룹, (2)항암제 주입 후 ALUS 치료를 병행한 그룹으로 대조군과 실험군을 설정하고, 치료 후 경과기간(치료 직후, 4일 후, 7일 후)에 따른 종양 성장 억제 정도를 자기공명 영상, 체중 변화, 종양 내 항암제 농도 데이터를 이용하여 분석하였다.

3. 연구 결과

미세유체채널에서 음향 특성 파라미터 값과 유속조건에 따른 ALUS 매개 미세 기포 파괴 정도를 확인하기 위해서

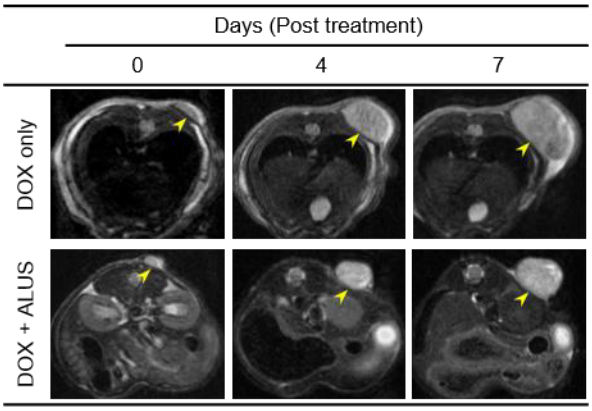


그림 3. 항암제와 ALUS치료 병행 유무에 따른 치료 후 경과기간별 종양의 자기공명 영상

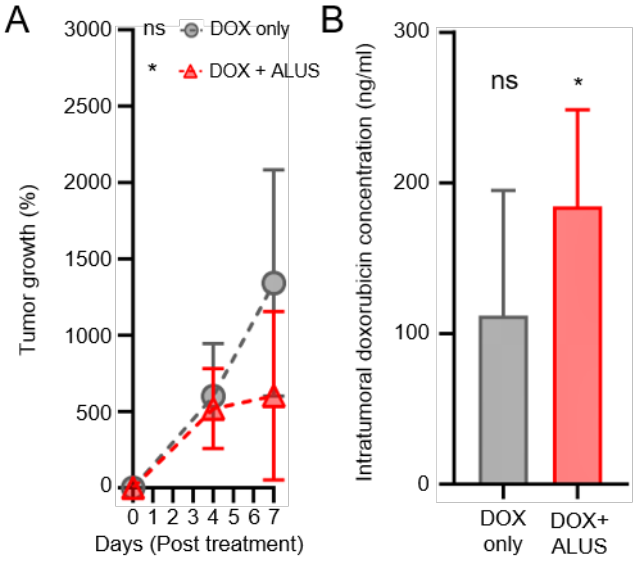


그림 4. 생쥐 흑색종 모델에서의 각 치료 별 치료효과: (A) 종양 성장률, (B) 종양 내의 항암물질 농도

광학 이미지에서 미세 기포에 의한 신호세기 감소 비율을 측정하였다. 그 결과, 음향압력, PRF, duty cycle이 증가할수록 초음파에 의해 파괴되는 미세기포의 비율이 증가하며, PRF와 duty cycle의 경우 일정 크기 이상이 되면 미세 기포 파괴 비율이 크게 증가하지 않는 것을 확인하였다. 미세유체채널 내의 유속이 증가할수록 초음파에 의한 미세기포 파괴 비율이 감소하는 것을 확인하였다. 미세유체채널을 이용한 실험에서 미세혈관, 정맥, 일부 동맥의 평균 혈류속도(<9.6 cm/s) 내에서 65% 미세기포 파괴 비율을 보여주는 음향 특성 파라미터 값들(음향압력=2.34MPa, PRF=100kHz, duty cycle=9%)을 확인하였다.

피하 흑색종 생쥐 모델을 이용하여 항암제와 ALUS 치료 병행유무에 따른 종양 성장 억제 정도를 확인하기 위해서 치료 후 경과기간에 따른 자기공명 영상을 측정하였다. 치료 후 경과 기간에 따라 항암제와 ALUS 치료를 병행한 실험군이 항암제 치료만 진행한 대조군보다 종양의 성장률이 더 낮게 나타나는 것을 확인하였다(치료 4일 후: 약 0.9배, 치료 7일 후: 약 0.4배) (그림 3A). LC-MS 분석을 통해서 항암제와 ALUS 치료를 병행한 실험군이 항암제 치료만 진행한 대조군보다 종양 내에서 항암제 성분의 농도가 약 1.6배 더 높게 나타나는 것을 확인하였다(그림 3B). 이를 통해 ALUS 기반의 약물전달시스템이 종양 내 약물전달의 효율성을 향상시킨다는 것을 확인하였다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부의 재원으로 범부처전주기의료기기 연구개발사업단 (202011D01), 한국연구재단(NRF-2020R1C1C1008716 and NRF-2022R1A6A3AA01087326), 나노종합기술원(1711160154)의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] B. A. Chabner, T. G. Roberts, "Chemotherapy and the war on cancer." *Nature Reviews Cancer*, Vol. 5, No.1, pp.65-72, 2005

[2] C. F. Thorn, C. Oshiro, S. Marsh, T. Hernandez-Boussard, H. McLeod, T. E. Klein, and R. B. Altman. "Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects." *Pharmacogenetics and Genomics*, Vol. 21, No.7, pp.440-446, 2011

P-126

비침습적 외이 미주신경 자극을 통한 목빗근의 자발적 활동 및 연관성 판단

윤민수 [1*], 민규식 [2*], 이호승 [3*], 안우진 [4*], 서석일 [5*], 박대관 [6*]

주식회사 토닥 [1]

Confirmation of Sponataneous Activity and Relevance of Sternocleidomastoids by Non-invasive Auricular Vagus Nerve Stimulation

Minsu Yoon[1], KyouSik Min[2], Hoseung Lee[3], Woojin Ahn[4], Suckil Seo[5], Daekwan Park[6]

TODOC Co., Ltd*

msyoon@to-doc.com[1], ceo@to-doc.com[2], cto@to-doc.com[3], woojin.ahn@to-doc.com[4], siseo@to-doc.com[5], dkp@to-doc.com[6]

Abstract

In this paper, we stimulated the auricular vagus nerve with a non-invasive method to relieve symptoms generated in the sternocleidomastoid and analyzed the bioelectrical signals generated in the muscle. It was confirmed that the vagus nerve is connected to the accessory nerve that distributes in the sternocleidomastoid and that when electrical stimulation is performed, stimulation signals are transmitted to the muscles and analog signals are detected through bioelectrodes attached to the skin. In addition, it was confirmed that the vagus nerve branches are divided into left and right, the analog signals detected at the sternocleidomastoid are also detected independent. We confirmed that the nerves related to the cranial nerves are divided into left and right proved that the vagus nerve and the accessory nerve are correlation.

1. 연구 배경

현대사회를 살아가는 사람들은 다양한 디지털 매체로 인해 많은 정보를 얻고 있지만, 과도한 정보들로 인해 일부 사람들은 스트레스를 느끼고 있다[1].

지속적인 스트레스는 건강 문제를 야기시킬 수 있으며, 그 원인 중 하나로 중추신경계(Central nervous system)의 활동이 있다. 중추신경계의 활동 증가로, 혈압상승과 근육 혈관의 확장, 그리고 골격근 수축으로 모든 근육을 근긴장이상(Cervical dystonia) 상태가 발생하는 증상이 있다[2].

또한, 10 번째 뇌신경인 미주신경(Vagus nerve) 활성 능력 감소와 이와 연결된 11 번째 뇌신경인 더부신경(Accessory nerve)은 연수 부분의 영향으로 다양한 질병이 발생하게 된다[2][3].

더부신경은 그림 1 과 같이 머리의 회전과 목을 굽힐 때 사용하는 목빗근(Sternocleidomastoid)과 어깨를 움직일 때 필요한 승모근(Trapezius)에 분포된 뇌신경이고, 근긴장이상 상태는 두 근육이 비자발적, 경련, 반복적 수축하는 현상을 말하며, 근육통과 불면증, 우울증, 식욕부진 등을 느끼는 증상이다[4][5].

이러한 증상 완화를 위해 연구한 기존 연구를 살펴보면, 일정 기간 침습 방식으로 미주신경을 자극하고(Vagus nerve stimulation) 부교감신경을 활성화하여, 근긴장이상을 가지고 있는 환자에게 나타나는 증상인, 비자발적인 근육 수축에 대한 증상 완화와 양쪽 근육의 비대칭적인 수축을 정상으로 개선했음을 확인했다[3][4][6].

본 논문에서는 근긴장이상 증상 개선으로 이전에 연구한 침습 방식이 아닌 비침습 방식을 기반으로 외이 미주신경을 전기 자극하여, 양쪽 목빗근에서 검출되는 생체 전기 신호를 확인하고, 그 결과 데이터를 분석하여 연관성을 알아보고자 한다.

2. 연구 방법

연구에 사용한 장비의 구성은 외이 미주신경에 비침습 방식으로 전기 자극을 인가 하는 allears (TODOC CO., Ltd, Korea) 제품과 근육에서 발생하는 전기적 수치를 실시간으로 검출하는 근전도(Electromyography) 모듈 AM530 (LAXTHA, Inc, Korea)으로 구성했다. allears 는 비침습 미주신경 자극기로, 사용자가 외이에 착용하기 쉽게 사용할 수 있도록 개발한 제품이며, 블루투스 무선 통신을 이용하여 전기자극의 펄스 형태 및 세기 제어가 가능하다[3]. AM530 은 인체 근육에 근접한 표피에 생체용 전극을 부착하고, 근육의 활동에 따라 아날로그 근전도 신호를 출력하는 능동형 근전도 모듈로, 검출되는 신호는 근육 활동이 활성화되는 조건에 따라 변화가 일어난다.

실험 조건은 근전도 모듈을 목빗근 위치에 그림 1과 같이 신호를 검출할 생체전극(2 개)을 해당 위치에 부착한다. 그리고 장비와 인체 사이 접지용 생체 전극(1 개)은 목 주변에 부착하고, 모듈의 동작 전원과 출력되는 신호선을 Power supply (E36311A, Keysight, USA)와 Oscilloscope (TBSB2204B, Tektronix, INC., USA)에 각각 연결한다. 이후 전기 자극을 인가할 미주신경 전기자극기 allears 를 양쪽 귀에 각각 착용을 한다[5].

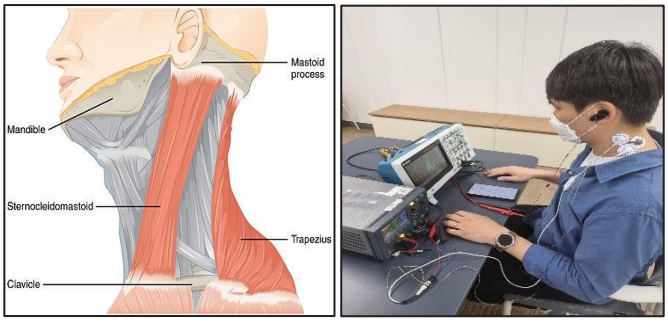


그림 1. 목빗근 위치 및 실험 준비 사진

본 실험은 미주신경의 비침습 전기 자극으로 근육에서 검출되는 신호와의 연관성 판단 그리고 더부신경이 미주신경 가지와 분리되어 있는지를 확인하는 목적으로 진행하는 실험이다. 자극의 펄스 형태는 단일 펄스(40 Vdc, 1 ms duty)를

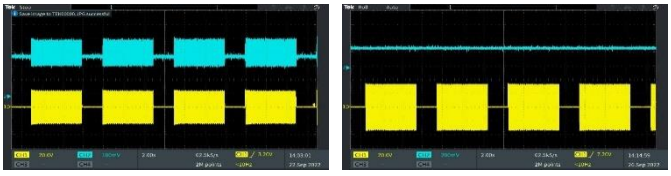
조합해 놓은 그룹 펄스의 형태(30 Hz/5 s_on, 2 s_off)로 선정하여 실시했으며, 선정한 자극 파라미터 값으로 자극하고, 동시에 생체전극을 통하여 아날로그 신호를 검출했다.

3. 연구 결과

본 연구에서는 비침습 방식으로 외이 미주신경에 전기 자극을 인가했을 때, 목빗근에서 검출되는 근육 반응에 대한 아날로그 신호를 확인한 결과, 데이터상으로 유의미한 현상이 도출됨을 확인했다.

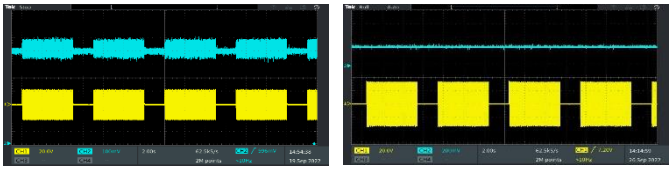
실험 결과는 그림 2, 그림 3 과 같이 근전도 모듈의 아날로그 신호 출력 파형은 좌측과 우측에 착용한 allears 로 설정한 자극의 형태와 유사하게 보임을 확인했다. 출력 파형은 파란색과 노란색으로 구분하여 동시에 측정했으며, 파란색 출력 파형은 근전도 검출 신호, 노란색 출력 파형은 인체에 전달되는 출력 파형이다.

목빗근에 위치한 표피에 생체전극을 부착하고, 그 아래에 내부에 있는 근육 신호를 측정한 것으로, 전기 자극의 진폭보다는 다소 낮게 출력됨을 확인했다. 전기 자극의 세기에 따른 근육 검출 신호가 변화됨을 확인하고자 전기 자극 초기 설정 값에서 진폭과 그룹 펄스 값을 조절하는 레벨을 증가/감소시킨 결과, 출력되는 생체 검출 신호의 값이 그림 4 와 같이 동일하게 즉시 변화하는 것을 확인했다. 이 현상은 미주신경 가지와 목빗근에 분포한 더부신경과 연관성이 있음을 확인할 수 있는 결과로 판단된다.



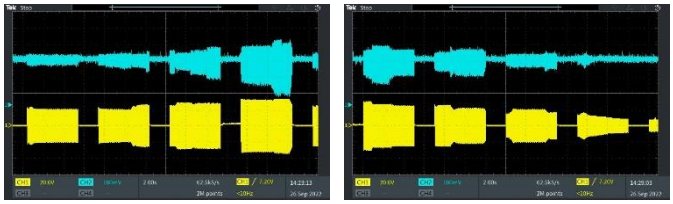
(a) (b)

그림 2. 좌측 미주신경 자극에 대한 양쪽 목빗근의 근전도 신호 출력 파형 (a) 좌측 목빗근의 출력 파형 (b) 우측 목빗근의 출력 파형



(a) (b)

그림 3. 우측 미주신경 자극에 대한 양쪽 목빗근의 근전도 신호 출력 파형 (a) 우측 목빗근의 출력 파형 (b) 좌측 목빗근의 출력 파형



(a) (b)

그림 4. 자극 세기 변화에 따른 신호 파형 (a)자극 세기 증가 (b) 자극 세기 감소

미주신경 가지는 인체에 해부학적으로 좌/우측으로 분포되어 있다는 내용을 증명하기 위한 실험으로, 양쪽 외이 미주신경에 allears 를 이용하여 전기 자극을 실시하고, 이에 대한 근전도 검출 신호 출력 현상을 비교한 결과, 양쪽 목빗근에서 검출되는 신호가 독립적으로 발생하는 현상을 확인했다. 좌측 외이 미주신경을 전기 자극 시, 우측 목빗근에서 근전도 신호가 검출되지 않고, 우측 외이 미주신경을 전기 자극 시, 좌측 목빗근에서도 근전도 신호가 검출되지 않은 현상을 검증했다. 또한 좌/우 모두 검출되는 근전도 신호를 정확히 검증하기 위해, 생체전극을 목빗근에 부착한 상태에서 allears 전극을 미주신경과 더부신경의 영향이 없는 부위(어깨, 등)에 전기 자극하여 확인한 결과, 근전도 모듈에서의 검출 신호는 나타나지 않는 결과를 확인했다. 실험 결과들에 대한 정리는 표 1 과 같다.

aVNS Target		EMG Signal Out	
Left	Right	Left	Right
O	X	O	X
X	O	X	O
O	O	O	O

표 1. 미주신경자극과 근전도신호 관계성 결과 요약

위 실험 결과로 비침습 외이 미주신경 전기 자극은 목빗근을 자발적으로 움직이지 않고, 외부 전기 자극 신호로만 근육 활동이 활성화되는 것을 확인했으며, 좌/우측의 미주신경은 각각 독립적으로 신경이 분포되어 있음을 증명했다. 향후 연구 방향으로 외이 미주신경 전기 자극의 펄스 형태에 따른 근육 활동이 인체에 어떤 영향이 있는지 연구가 필요할 것으로 생각된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 바이오헬스 투자인프라 연계형 R&D 사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HI17C1234).

5. 참고 문헌

[1] Noh Mi Jin *et al*., “The Factors Influencing on the Social Networking Service Fatigue and SNS Stresses based on the Smart Phone,” *The Journal of Information Systems*, vol. 25, no. 4, pp. 163-179, 2016.

[2] Kim Jung Hwan *et al*., “The effects of Massage to Clavicle Region in Middle Age Women for Stress,” *Korean Journal of Sports Science*, vol. 19, no. 1, pp. 783-793, 2010.

[3] Min Su Yoon Author. "Implementation of non-invasive vagus nerve stimulation system and regression analysis of autonomic nervous system indicators," Ajou University, Suwon, Korea, 2022.

[4] Stefan Kampusch *et al*., “Modulation of Muscle Tone and Sympathovagal Balance in Cervical Dystonia Using Percutaneous Stimulation of the Auricular Vagus Nerve,” *Artificial organs*, vol. 39, no. 10, pp. 202-212. 2015.

[5] Talley, Nicholas, *Clinical Examination.* London, UK: Churchill Livingstone, 2014.

[6] Hyung In Kim *et al*., “Spinocerebellar Ataxia Type 6 Presenting with Cervical Dystonia,” *Journal of the Korean Neurological Association*, vol. 28 no. 4, pp. 301-303. 2010.

DNCB 반응에 따른 염증성 과면역반응에 대한 펄스형 전자기장(PEMF)의 항염효과

김준영[1] · 박창순[1] · 이용흠[1]*
연세대학교 보건과학대학 의공학부, 의료전자기시스템연구실[1]

Anti-inflammatory effects of pulsed electromagnetic field (PEMF) on inflammatory hyperimmune reactions according to DNCB reaction

Junyoung Kim, Changsoon Park, and Yongheum Lee*
Biomedical Electromagnetic System Laboratory, Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
*koaim@yonsei.ac.kr

Abstract

The purpose of this study is to verify the PEMF stimulation effect on immunological factors caused by hyperimmune reactions during drug contact hypersensitivity reactions following 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB) reactions. In this experiment, 18 Hairless mice (26~27g) were randomly divided into AOO group (n=5), PEMF 15Hz group (n=5), PEMF 75Hz group (n=4), and Sham group (n=4). AOO group applied only AOO solution made by mixing Acetone and Olive Oil used to dissolve DNCB, and PEMF group and Sham group applied DNCB solution in the same dose, causing equal allergic inflammatory symptoms. Afterwards, the PEMF group received a uniform stimulation (15 Hz, 75 Hz, 20 mT) according to frequency for 1 hour per day for 1 week inside the solenoid coil, and the Sham group was not exposed to magnetic field stimulation. Although splenomegaly was commonly found in the AD-induced group due to the hyperimmune reaction following DNCB sensitization, unlike the Sham group, the group exposed to PEMF decreased to a significant level with the Normal group. The IgE level in the serum through ELISA was also relatively low in the PEMF group, resulting in significant results. Through the above results, it is found that PEMF (15Hz, 75Hz, 20mT) in the AD model improved the abnormal symptoms due to the overimmune reaction, and thus this will be reported.

1. 연구 배경

2,4-Dinitrochlorobenzene(DNCB)에 반복적 노출로 인해 유발되는 약물 접촉성 과면역 반응은 흡사 인간의 아토피성 피부염과 증상이 매우 유사하다. 인간의 아토피성 피부염은 특정 알레르겐에 대한 반복적인 노출로 인해 유발되는 지연성 과민반응으로, 만성적인 염증성 피부질환이며 재발성 질환에 해당한다. 아토피성 피부염 환자들은 알레르기성인 제1형 과민반응이 대부분 나타나며, 혈청 내 immunoglobulin E (IgE)의 과다 생성으로 Histamine의 분비를 촉진하여 염증을 수반한다[1]. 또한, IgE 농도 상승으로 인해 발병에 비만세포와 사이토카인의 일종인 IL-4를 생산하는 Th2 세포가 관련이 깊다[2]. IgE는 Fc 수용체와 강하게 결합하며 호염구와 비만세포를 활성화시키고, 탈과립과 같은 작용을 일으켜 병원체를 직접 사멸시키는 단백질 분해효소 등이 분비된다[3]. 이러한 반응으로 인하여 생체내 이차 림프 기관인 비장이 가장 큰 영향을 받으며, 혈액 내 존재하는 항원에 대한 면역반응의 결과를 관찰하는 것이 이 질병에 대한 연구의 핵심이 될 것 이다.

본 연구에서는, 이전 선행 연구를 통해 DNCB 반응에 의해 나타나는 증상에 대해 PEMF 자극이 항염에 효과가 있다는 사실을 조직학적 분석 결과로 증명한 연구를 기반으로, 추가 연구를 통해 면역학적 측면에서 분석하고자 하였다[4,5]. 이를 검증하기 위해 반복적인 약물 접촉성 과민반응에 의해 나타나는 알레르기성 염증반응의 척도로써 혈중 IgE 농도에 대한 분석을 수행하였으며, 과면역반응에 따른 이상증후를 관찰하기 위해 비장종대에 대해 각 그룹별로 비교 및 분석하였다. 본 실험에서 선행연구의 결과와 마찬가지로 항염에 대한 효과가 관찰되었으며 면역학적 분석 결과, PEMF 자극에 의한 과면역반응의 개선 효과가 확인되어 이를 보고하고자 한다.

2. 연구 방법

DNCB 반응에 의해 유발된 약물 접촉성 과민반응에서 PEMF 자극에 의한 항염 및 면역학적 효과를 평가하기 위해 2채널 자기장 발생 코어를 갖는 시스템을 설계하였다. 본 시스템은 PEMF 자극 파라미터를 조절, 가변, 제어할 수 있도록 H/W 및 S/W 를 설계하였다. 또한, PEMF 의 자속밀도 (10mT~20mT)를 조절 가능하도록 코어에 인가되는 전압 및 전류를 다단계로 제어할 수 있게 설계하였다. 특히, 자기장 발생 코어의 발열 문제를 해결하기 위해서 인가전원에 따른 Pulse width modulation (PWM)을 통해 Duty ratio 가 10%~50%로 가변 될 수 있도록 설계하였다.

실험에 사용된 마우스는 무게 26~27g 인 6주령의 수컷 Hairless Mouse(SKH1), 총 18마리 (AOO group : n=5, Sham group: n=4, PEMF 15Hz group: n=5, PEMF 75Hz group: n=4)를 사용하였다.

반복적인 DNCB 반응에 의해 과면역반응에 따른 염증성 이상증후가 유발된 Hairless mouse를 3개의 그룹으로 나누고, Sham group과 실험군 (PEMF 15Hz, 75Hz Group)로

구분하였다. AOO group의 경우, AOO용액을 2~3일 간격으로 200 μl 씩 Micro pipette을 이용하여 경피도포 하였고, 실험군(PEMF 15Hz, 75Hz group)과 대조군(Sham group)은 총 4주간 DNCB 용액을 0.5%~2%로 농도를 조절하며 200 μl 씩 Micro Pipette을 이용하여 경피 도포 하였다.

실험군(PEMF 15Hz, 75Hz Group)은 2개의 Solenoid 형태의 PEMF 발생 코어 내부에서 1주일간 1시간씩 매일 자극하였다. Sham group의 경우, 실험군과 동일하게 코어를 배치하였으나, 실질적인 PEMF 자극을 조사하지 않았다. 본 연구를 위해 진행된 모든 실험방법 및 실험과정은 연세대학교 동물실험 윤리위원회(IACUC, Yonsei Univ)의 승인(YWCI-202106-011-01)을 받은 후 진행하였다.

3. 연구 결과

PEMF 자극 종료인 42일 시점에서 안락사 이후 해부한 결과, AOO 그룹과 비교하여 PEMF 그룹과 Sham 그룹 모두에서 비장종대가 관찰되었다. 적출한 비장을 PBS 용액으로 세척하고, 불필요한 지방조직 및 근막을 제거한 후 무게를 측정하여 One way ANOVA(Tukey's multiple comparison test)를 이용해 비교 분석한 결과, PEMF 그룹모두 AOO 그룹과 유의한 비장종대에 의한 차이가 나타나지 않았으며 ($p<0.05$), 주파수에 따른 특이점 또한 나타나지 않았다. 반면, Sham 그룹은 반복적인 DNCB 접촉에 의해 약 1.7배 이상의 비장종대가 공통적으로 발견되었으며, 무게에 대한 결과가 통계적으로 유의한 수준으로 증가하여($p<0.001$) 과면역반응에 의한 이상증후가 관찰되었다. (그림 1)

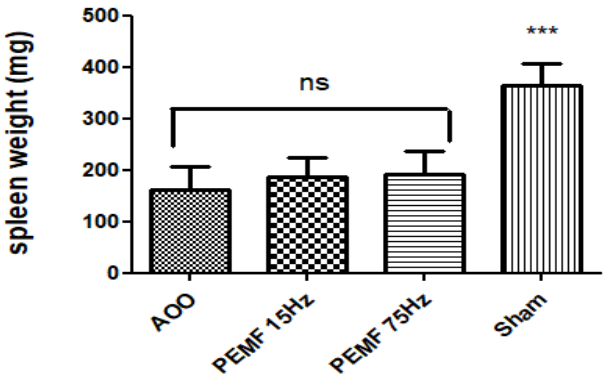


그림 1. 각 그룹별 비장종대에 따른 무게 분석 결과

복대정맥으로부터 채혈한 혈액을 원심분리하여 혈청샘플을 분리한 뒤, 과민성 면역 반응에 따른 혈중 IgE 수치를 항원-항체 반응을 이용한 미량 분석기술인 Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)를 통해 분석한 결과, DNCB 감작에 따른 IgE 과다 분비가 관찰되었다. AOO 그룹과 비교하였을때, PEMF 그룹은 약 2.7배 차이의 농도 차이를 보였으나, 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다 ($p<0.05$). 반면, Sham 그룹의 경우 실험군과 비교하였을 때 약 5배 이상의 농도차를 보이며, IgE 과다 분비가 유의한 수준에서 관찰되었다($p<0.01$). PEMF 그룹에서는 15Hz 주파수 자극 그룹이 75Hz 그룹보다 낮은 IgE 농도수치를 보였으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p<0.05$).

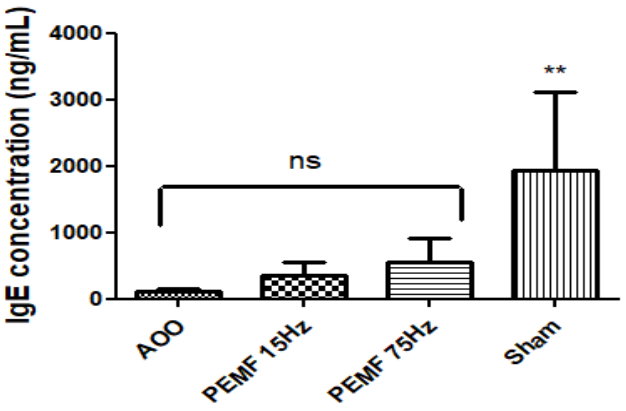


그림 2. 각 그룹별 혈중 IgE 농도에 따른 ELISA 분석 결과

4. 결 론

본 연구는 Hairless mouse를 통해 반복적인 DNCB 감작에 따른 약물 접촉성 알레르기 반응과 과면역반응에 의한 염증성 피부 이상증후에서, 펄스형 전자기장(PEMF) 자극에 따른 항염 및 면역학적 효과를 관찰하고자 하였다.

DNCB 반응이 반복적으로 이루어진 PEMF 그룹과 Sham 그룹에서는 피부 이상증후가 공통적으로 관찰되었으며, PEMF 자극 유/무에 의한 비장종대 및 혈청 내 IgE 농도가 감소한 결과가 나타났다. 동일한 DNCB 감작을 유발하였으므로, PEMF 그룹이 Sham 그룹에 비해 IgE 농도가 큰 차이로 줄어들었다는 것은 알레르기성 제1형 과민반응이 상대적으로 개선되었다고 보여진다. 또한, 비장종대가 유의한 차이를 보인다는 점에서, PEMF 자극은 조혈장기의 계통적 질환에 대한 대사질환이나, 염증에 의한 감염성 질환에 대해 효과적이라고 보여진다. 림프계에서 가장 중요한 역할을 하는 기관이므로, 비장종대는 DNCB 감작에 따른 항체 과다 생산의 결과로 보여지며, PEMF 그룹의 비장종대가 약 1.7배로 감소한것으로 보아 PEMF 자극은 과면역반응에 효과적이라고 보여진다.

상기 면역학적 분석 결과를 근거로, PEMF 자극은 접촉성 과민 반응에 의한 과면역 이상반응에서 항염에 대해 효과적이라고 사료된다. 따라서, PEMF는 염증 모델에 대해 약물치료를 사용하지 않고도 항염 효과를 나타낼 수 있다고 보여지며, 추가 연구에 대한 기반이 될 수 있을것으로 사료된다.

5. 참고 문헌

[1] Liu F-T, Goodarzi H, Chen H-Y. 2011. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. Clinical reviews in allergy & immunology 41:298-310.

[2] Brandt EB, Sivaprasad U. 2011. Th2 cytokines and atopic dermatitis. Journal of clinical & cellular immunology 2.

[3] Abboud G, Staumont-Sallé D, Kanda A, Roumier T, Deruytter N, Lavogiez C, Fleury S, Rémy P, Papin J-P, Capron M. 2009. FcεRI and FcγRIII/CD16 differentially regulate atopic dermatitis in mice. The Journal of Immunology 182:6517-6526.

[4] Kim JY, Lee JY, Lee JW, Lee SK, Park CS, Yang SJ, Lee YH. 2022. Evaluation of Atopic Dermatitis Improvement Caused by Low-Level, Low-Frequency Pulsed Electromagnetic Fields. Bioelectromagnetics.

[5] Lee J, Kim J-Y, Lee Y, Kim KE, Lee Y, Yang S. 2021. Evaluation of Anti-Inflammatory Effect of Pulsed Electromagnetic Field on DNCB-Induced Atopic Dermatitis Using Principal Component Analysis. Journal of Biomedical Engineering Research 42:94-9

P-128

이관기능장애 치료를 위한 흡수성 마그네슘 스텐트의 유효성 및 안전성 평가

강전민[1], 김송희[1], 박홍주[2], 박정훈[1*]

서울아산병원 의공학연구소[1]

서울아산병원 이비인후과[2]

Absorbable Magnesium Stent for Eustachian tube Dysfunction: Preclinical study in a Porcine ET model

Jeon Min Kang[1], Song Hee Kim[1], Hong Ju Park[2], Jung-Hoon Park[1*]

[1]Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Korea

[2]Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Korea

[*]jhparkz@amc.seoul.kr

Abstract

Stent placement to treat obstructive Eustachian tube (ET) dysfunction is limited by stent-induced tissue hyperplasia and chronic patulous ET dysfunction if left in situ for a long time. Magnesium (Mg) alloys are appealing materials for biodegradable stents for their fascinating biocompatibility and biodegradability. Although the fast corrosion rate prevents Mg stents from being used to treat strictures/stenosis in other structures, this feature is useful in ET. Mg stents are speculated to degrade in a short period to relieve ET obstruction and after completely dissolving, stent-induced tissue hyperplasia and chronic patulous ET dysfunction can be prevented. The purpose of this study was to evaluate the safety and efficacy of Mg stents in porcine ET by investigating their biodegradable behavior and luminal patency.

1. 연구 배경

폐쇄성 이관기능장애 (Obstructive Eustachian tube dysfunction)는 이관 내층의 점막이 두꺼워져 관이 제대로 열리지 않아 발생되는 기능성 장애이다 [1]. 이러한 장애는 이관의 기능인 중이의 환기, 비인두로 분비물 전달, 병원성 미생물에 대한 보호등과 같은 기능을 억제하여 급성 또는 만성 중이염을 유발할 수 있다. 지난 10년 동안 폐쇄성 이관기능장애를 치료하기 위해 중재 시술인 풍선 이관 성형술 (Balloon Eustachian tuboplasty)이 시행되었으나, 성공률은 36-80%이며 일부 환자는 여전히 풍선 확장에 반응이 없거나 재협착이 발생하기도 한다 [2]. 이러한 실패 환자들에게 이관 스텐트 시술은 적절한 치료 옵션이 될 수 있다.

전세계 많은 연구진들이 전임상 실험을 통해 이관 스텐트 시술의 효능 및 시술법의 확립에 대한 연구를 진행중에 있다. 내시경 유도하에 코발트-크롬 스텐트를 배치하여 이관 스텐트 시술의 확립과 안전성 및 유효성을 검증했지만, 스텐트의 반발력으로 발생되는 육아 조직 과증식 현상은 이관에 스텐트 배치의 크나 큰 어려움으로 남아 있다. 이러한 육아 조직 과증식은 스텐트가 장기간 배치시 발생되며 스텐트의 원형을 유지하기 힘들고 재협착이 밸생되는 문제점을 가지고 있다. 스텐트로 인한 합병증을 예방하고자 항증식제가 코팅된 약물 용출 스텐트를 이관에 배치하여 육아 조직을 억제한 연구 사례가 있으나, 스텐트 유발 조직 증식을 억제해도 스텐트를 장기간 배치시 개방성 이관기능장애 (Patulous ET dysfunction)가 발생할 확률이 높다는 단점을 지니고 있다.

마그네슘 합금 스텐트 (Mg stent, Magnesium alloy stent)는 우수한 생체 적합성과 생분해성 특성을 가지고 있어, 혈관 협착증을 치료하기위해 주목 받는 생분해성 금속 합금 중에 하나이다 [3]. 이러한 우수한 성질을 가지고 있음에도 불구하고 Mg 스텐트의 가장 큰 한계점은 생리학적 조건에서 생분해 속도가 매우 빠르다는 것이다. 다만, 급속도로 생분해 되는 마그네슘의 특성은 이관에 적용될 경우 매우 큰 장점으로 다가올 수 있다. Mg 스텐트는 폐쇄성 이관기능장애를 단기간에 치료하고 생분해되어 스텐트로 인해 유발되는 육아 조직 과증식 및 만성 개방성 이관기능장애를 예방할 수 있을 것으로 가정했다 (그림 1.). 본 연구의 목적은 생분해성 거동 시험과 이관의 관강 개통도를 조사하여 돼지 이관내 Mg 스텐트 배치의 안전성과 효능을 평가하고자 한다.

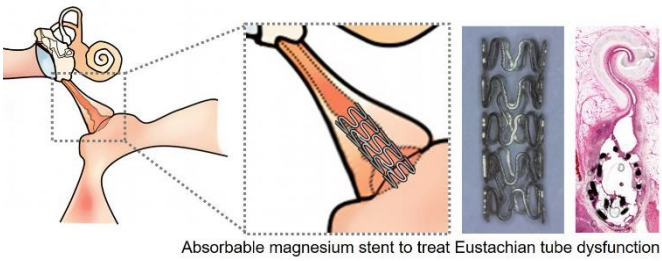


그림 1. 이관기능장애 치료를 위한 돼지 이관내에 Mg 스텐트 배치 개략도

2.연구 방법

본 연구에서 사용된 스텐트는 마그네슘 합금으로 만들어진 생분해성 금속 스텐트 (Biodegradable metallic stent)로 직경 3mm이며 체외 실험은 길이 8mm, 체내 실험은 길이 16mm인 스텐트를 사용했다. (그림 2.a-b)와 같이 Mg 스텐트는 풍선 카테터에 장착되어 풍선의 도움으로 확장된다.

또한, 돼지 비인두 구멍(Nasopharyngeal ostium)에 접근이 용이하게 자체 제작한 조향 안내 도관 (Steerable guiding sheath)은 9Fr 시스에 조향 컨트롤러를 가지고 있으며, 컨트롤러를 당기면 최대 60°까지 전위부 팁을 구부릴 수 있다 (그림 2.c-d)

체외 부식 거동 시험은 총 12개의 Mg 스텐트를 인공 콧물 (Artifical nasal mucus)이 들어간 1.8ml cryo-tube에 침지한 후, 37℃ 인큐베이터에 보관하여 1, 2, 4주에 각 3개씩 스텐트 반출 후, 무게 감소율과 주사전자 현미경 (Scanning Electrone

Microscope)으로 스텐트 표면을 촬영하여 분석하였다.

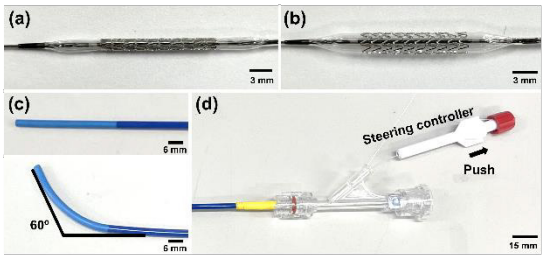


그림 2. Mg 스텐트 및 조향 안내 도관

체내 실험은 2마리의 돼지 (Yorkshire, 3개월령, 33.8-36.4kg)의 4개의 이관에 스텐트를 삽입하여 2주차에 한마리, 4주차에 한마리를 안락사를 하여 각 기간별 스텐트 생분해도 평가를 진행했다. 삽입술은 그림 3. 과 같이 진행 했으며 돼지를 마취 후, 엎드린 자세에서 내시경 안내하에 조향 안내 도관을 진입시켰다. 도관을 구부려 비인두 구멍에 삽입하여 Mg 스텐트가 로딩된 풍선카테터의 경로를 열고 이관으로 삽입했다. 그 후 풍선을 팽창시켜 스텐트 배치를 완료후 도관 및 카테터를 제거하여 시술을 완료했다. 체내 실험 분석은 내시경 및 컴퓨터 단층 촬영 (CT, Computed tomography) 검사와 조직학적 검사를 진행했다.

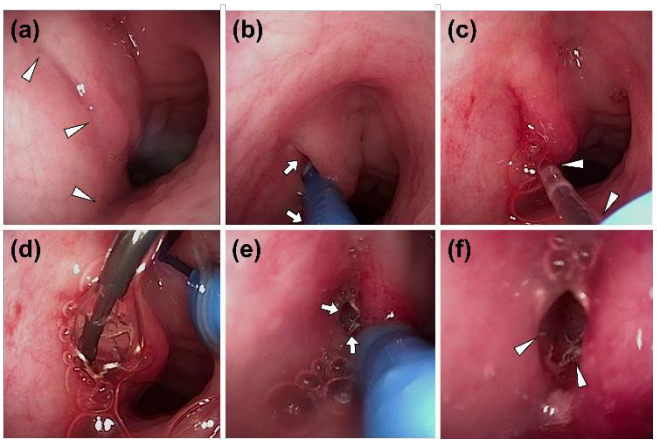


그림 3. 이관내에 스텐트 삽입 기술적 단계

3. 연구 결과

체외 실험 결과, 시간이 지날수록 스텐트 스트럿 표면에 균열이 심해지는 것을 확인했다. 스트럿과 스트럿을 연결해주는 커넥터가 균열에 의해 절단되어 스트럿이 순차적을 분리되는 것을 관찰했다(그림 4.a-b). 스텐트의 체중 감소율은 1주, 2주, 4주에 각각 30.96±5.76%, 49.00±6.93%, 71.80±1.07%였다 (그림 4.c). 체내 실험은 모든 스텐트가 성공적으로 삽입이 됐으며 (그림 5.a), 2주차의 경우 스텐트 스트럿이 잔존해 있었고 비인두 구멍 주변에 분비물이 미세하게 축적되어 있는 것을 관찰했다. 반면에 4주차는 스텐트가 관찰되지 않았으며 주변 점막도 스텐트 삽입 전과 차이를 보이지 않았다 (그림 5.b). CT 촬영을 통해 이관 내부에 배치된 스텐트를 확인한 결과, 2주차에 원형을 유지하고 있었으나 말단부에서 스텐트의 찌그러짐이 관찰됐으며 4주차에서는 스텐트의 스트럿의 잔존물만 관찰되었다 (그림 5.c). 조직학적 검사는 2주차와 4주차 둘 다 이관의 개통성이 유지되었었으며 육아조직 과증식 현상은 나타났으나 (그림 5.d), 4주차에서 육아조직의 분리 후 점막이 회복되는 것을 관찰했다 (p < 0.05). 반면에 염증 정도는 유의미한 차이가 없었다 (p = 0.138) (그림 5.e).

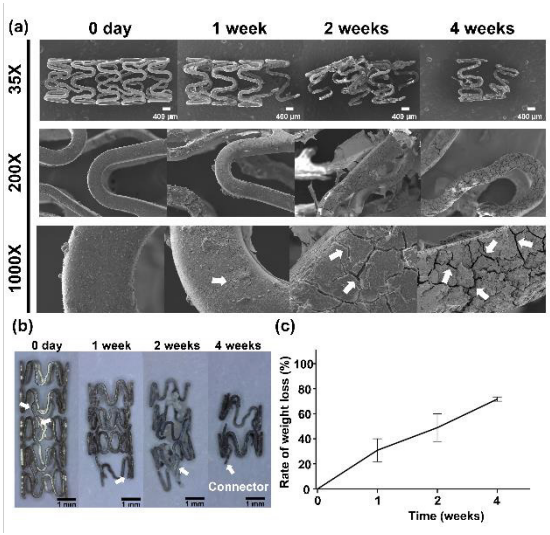


그림 4. 체외 실험 결과

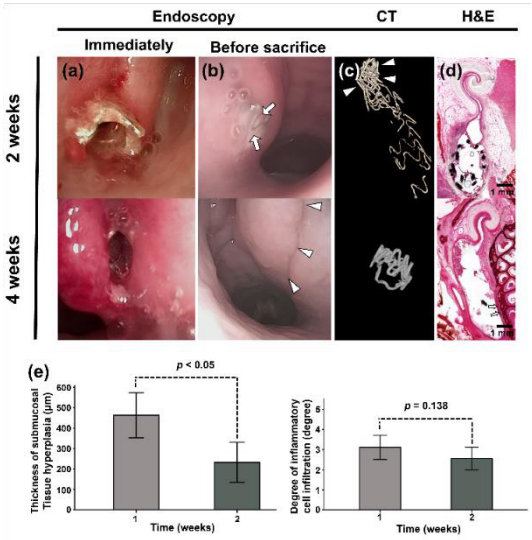


그림 5. 체내 실험 결과

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원 (020R1F1A1049412) 및 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단-나노·소재기술개발사업의 지원 (No. 2022M3H4A1A04085300) 받아 수행된 연구임.

5.참고 문헌

[1] Schilder, A G M et al. “Eustachian tube dysfunction: consensus statement on definition, types, clinical presentation and diagnosis.” Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery vol. 40,5 (2015): 407-11

[2] Silvola, Juha et al. “Balloon Dilation of the Cartilaginous Portion of the Eustachian Tube.” Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery vol. 151,1 (2014): 125-30.

[3] Mao, Lin et al. “Enhanced bioactivity of Mg-Nd-Zn-Zr alloy achieved with nanoscale MgF2 surface for vascular stent application.” ACS applied materials & interfaces vol. 7,9 (2015): 5320-30. doi:10.1021/am5086885

P-129

그래프 뉴럴 네트워크를 이용한 IMU 기반 행동 분류 알고리즘

원지환[1], 박철수*
광운대학교 컴퓨터공학과

Graph Neural Network algorithm for Action classification based on IMU sensors

Jihwan Won[1] Cheolsoo Park*
School of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea
[1]wjh5597486@gmail.co.kr

Abstract

Graph structures have information on the connection among data, not just the features. For many tasks where the relations between data are important, Graph neural network models are widely utilized. In this paper, we propose a GNN model for the action classification problem by embedding accelerations from IMU sensors in mobile phones. IMU sensors detect the movement of the users and create 1-d time series signals. Each signal data has acceleration on one axis of X, Y, or Z. We make the edges of the data graph with this axial relationship.

1. 연구 배경

그래프는 노드와 에지로 이루어진 구조이며, 일대일, 일대다의 연결성을 나타낼 수 있는 구조이다. 이러한 그래프 구조를 통해 데이터 간의 관계성을 나타낼 수 있으며, 그래프 구조에 특화된 그래프 뉴럴 네트워크를 기반으로 하여 관계성에 주목할 수 있는 다양한 모델이 만들어지고 있다[1].

그래프 뉴럴 네트워크는 노드들의 피쳐와 이웃 행렬을 입력으로 받으며, 이웃 행렬을 통해 하나의 노드에 연결된 이웃의 피쳐값을 가져와 연산하게 되며, 이를 다른 차원에 임베딩 함으로써 입력 데이터의 클래스를 분류하게 된다.

이때 연결성을 파악하여 사람의 지식을 통해 이웃 행렬을 생성하거나, Causality, Similarity, Corellation와 같은 값을 통해 이웃 행렬을 생성할 수 있다. 또한 이 이웃 행렬을 Graph Frequency Domain에서의 연산으로 사용하기 위해 Laplacian matrix로 변환하여 사용하기도 한다.

IMU 센서는 X, Y, Z 각각의 축을 가진 센서로 가속도, 각속도, 지자기를 감지하여, 해당 센서가 부착된 장치의 움직임에 따라 이를 실시간으로 측정할 수 있도록 한다. 웨어러블 장치에 내장되어 카메라 밖에서도 사용자의 행동을 파악할 수 있어, 산업현장, 재난환경 등에서 이를 적용할 수 있어, 몸에 여러 대의 웨어러블 장치를 부착하여 관절의 움직임을 예측하여 3D 스켈레톤으로 복원해 내는 등 다양한 연구가 이루어지고 있다[1][2].

웨어러블 장치를 통한 행동 예측, 자세 추정 방식은 장치의 정확한 착용을 전제로 하기 때문에, 몸에 휴대하고 있는 스마트폰에 내장된 IMU 센서와는 전혀 다른 시그널을 생성하게 된다.

IMU 데이터에 그래프 뉴럴 네트워크를 적용하여, 스마트폰으로 행동을 예측하는 알고리즘을 제안하고자 한다.

2.연구 방법

데이터는 휴대폰에 내장된 IMU 데이터셋을 이용하였으며, X, Y, Z 3축의 가속도 데이터를 시간 축으로 여러 개 쪼개어 각각의 그래프를 형성하고, 이렇게 나열된 그래프들을 시간 축을 따라 변화하는 그래프로 가정하여 그래프 뉴럴 네트워크를 통해 사용자의 행동을 예측, 분류하였다. 클래스는 총 6가지로, 걷기, 뛰기, 계단 오르기, 계단 내려가기, 앉기, 서있기가 있다.

3. 연구 결과

10번의 시행 결과 평균 약 92%의 성능을 보여주었다.

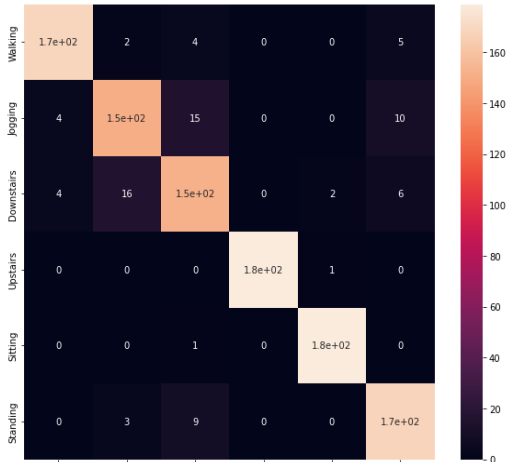


그림 1. Confusion Matrix

4. Acknowledgements

이 논문은 2019년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.2019-0-00426, IoT 기반 이식-침습형 고위험 의료장치를 위한 능동형 킬 스위치 및 바이오 마커 활용 방어 시스템 개발)

이 논문은 2022년도 정부(산업통상자원부)의 재원으로 한국산업기술평가관리원의 지원을 받아 수행된 연구임(RS-2022-00154678)

5.참고 문헌

[1] Zhou, Jie, et al. "Graph neural networks: A review of methods and applications." *AI Open* 1 (2020): 57-81.
[2] McGrath, Timothy, and Leia Stirling. "Body-worn IMU human skeletal pose estimation using a factor graph-based optimization framework." *Sensors* 20.23 (2020): 6887.
[3] Yi, Xinyu, Yuxiao Zhou, and Feng Xu. "TransPose: real-time 3D human translation and pose estimation with six inertial sensors." *ACM Transactions o*.

P-130

잡음 제거 확산 모델 기반의 시계열 심전도 데이터 보간에 관한 연구

이지운[1], 박철수[1*]
광운대학교 컴퓨터정보공학부[1]

Denoising Diffusion Probabilistic Model based Time-Series ECG data Interpolation

Jiwoon Lee[1], Cheolsoo Park[1*]
School of Computer and Information Engineering, Kwangwoon University, Seoul, Korea
webmaster@kw.ac.kr, parkcheolsoo.kw.ac.kr

Abstract

High-resolution data has difficulties in transmitting due to performance and power limitations in communications and sensor devices. This paper aims to interpolate the low-resolution time-series electrocardiogram data using the denoising diffusion probabilistic model (DDPM). The proposed diffusion model-based signal interpolation approach was successful in interpolating compressed electrocardiogram signals up to 70%.

Keywords: Time Series Interpolation, Diffusion Model, Generative Model

1. 서론

무선 통신 기술의 발달과 소형화로 인해 시계열 의료 데이터의 무선 전송은 점차 대중화되고 있다 [1]. 그럼에도 불구하고 통신 장치나 센서의 성능, 전력 한계로 해상도가 높은 데이터를 전송하는 데는 어려움이 존재한다. 데이터 분석에 있어서 저해상도 데이터는 분석 모델 성능 저하 또는 원인이 될 수 있으며 [2], 의료 데이터 분석에 있어서 저해상도 데이터는 오판단을 일으킬 수 있다. 최근 잡음 제거 확산 모델(DDPM, Denoising Diffusion Probabilistic Model) [3]이 손상된 데이터 복원에 좋은 성능을 보였으며, 최대 50%까지 손실된 시계열 신호를 정상적으로 복원시킬 수 있었다 [4]. 하지만, 무작위로 손실된 신호이기 때문에 특정 구간이 집중적으로 손실되거나 보존되는 등 고르게 손실되는 데이터의 복원에 대해서 판단하는 데 어려움이 있으며, 강건성에 대해 판단하는 데 한계가 존재한다. 본 연구에서는 이와 같은 한계점에 대해 분석하기 위해 시계열 데이터의 압축시켜 고르게 손상시킨 뒤 고해상도로 보간했으며, 잡음 제거 확산 모델 기반 시계열 복원 모델의 보간 성능에 대해 분석한다.

2. 본론

2.1 심전도 데이터와 전처리

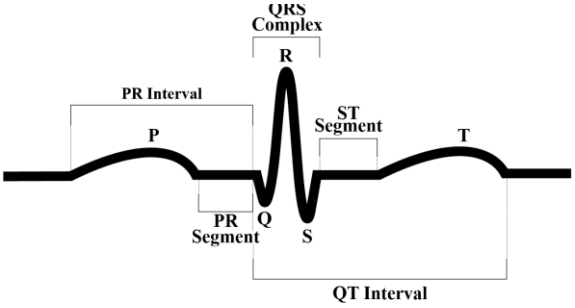


그림 1: 심전도 신호의 구성

모델을 학습시키기 위한 심전도 데이터셋은 샘플링 속도가 125Hz 인 데이터가 총 109,446 행으로 구성되어 있는 MIT-BIH Arrhythmia 데이터베이스 [5, 6]를 이용했으며 그림 1 은 심전도 데이터의 구성을 나타낸다.

학습에 이용한 데이터는 전체 데이터의 80%이며, 모델 평가를 위한 테스트 데이터는 20%만큼 사용했다. 이때 데이터는 30%, 50%, 70%만큼 압축했으며, 각각 압축된 신호의 샘플링 속도는 88Hz, 61Hz, 38Hz 이다. 배치 사이즈는 16, 에포크는 100 으로 설정해 실험을 진행했다.

2.2 잡음 제거 확산 모델

디퓨전 확률 모델 [7]은 시간 $t = 0$ 에서 원본 신호 x 에 매우 작은 가우시안 잡음 ϵ를 추가하는데, 이 단계를 신호가 파괴될 때가지 반복한다. 이때 잡음을 원래 신호 x_0 로 복원하는 과정을 q라고 하고, $q(\mathrm{x}_t|\mathrm{x}_{t-1})$를 확산 과정이라고 하며, 이는 수학식 (1)과 같다. q가 충분히 반복되면 x_T 는 정규분포를 따른다 [8].

$$q(\mathrm{x}_{1:\mathrm{T}}|\mathrm{x}_0) := \prod_{t=1}^{\mathrm{T}} q(\mathrm{x}_t|\mathrm{x}_{t-1}),$$
$$q(\mathrm{x}_t|\mathrm{x}_{t-1}) := \mathcal{N}\left(\mathrm{x}_t; \sqrt{1-\beta_t}\mathrm{x}_{t-1}, \beta_t, \mathrm{I}\right) \quad (1)$$

$$\alpha := \prod_{i=1}^{t} 1-\beta_t \quad (2)$$

여기서 β 는 잡음의 정도를 나타내며, 수학식 (2)와 같이 표현될 수 있다. 추가로, x_t 는 가우시안 분포에서 수학식 (3)에 따라 재매개변수화를 통해 샘플링 할 수 있다 [9].

$$\mathrm{x}_t = \sqrt{1-\beta_t}\mathrm{x}_{t-1} + \sqrt{\beta_t}\epsilon \quad (3)$$

압축시킨 데이터를 복원하기 위해 잡음 제거 확산 모델 [9, 8]을 이용했으며, 모델은 수학식 (4)를 최소화함으로써 ϵ_θ를 학습시킬 수 있다.

$$min_\theta L(\theta) := min_\theta \mathbb{E}_{t,\mathrm{x}_0\sim q(\mathrm{x}_0),\epsilon\sim\mathcal{N}(0,\mathrm{I})} \cdot \left[\left\|\epsilon - \epsilon_\theta(\sqrt{\alpha_t}x_0 + (1-\alpha_t)\epsilon, t)\right\|^2\right] \quad (4)$$

ϵ_θ 는 잡음 제거 함수이며, 이 함수는 x_t에 더해지는 잡음 벡터 ϵ_θ 를 추정한다. 여기서 t 는 $[1:\mathrm{T}]$ 에서 균일하게 분포한다.

3. 실험 결과

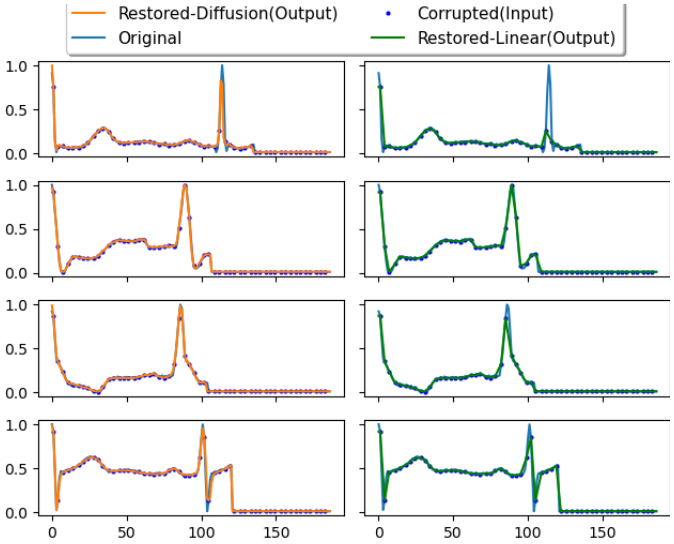


그림 2: 보간 된 심전도 신호.
왼쪽: 잡음 제거 확산 모델 기반 보간
오른쪽: 선형 보간

데이터 복원에 좋은 성능을 보였던 선형 보간법과 잡음 제거 확산 모델에 대한 실험을 진행했다 [4]. 확산 모델을 통해 생성한 100개의 샘플 중 중앙값을 성능 평가에 이용했다. 각 보간 방법에 대해서는 RMSE와 MAE를 이용해 성능을 평가했다.

표 1: 확산 모델과 선형 보간법으로 보간한 데이터의 RMSE

	30%	50%	70%
확산 모델	0.0304	0.0309	**0.0459**
선형 보간	**0.0212**	**0.0279**	0.0525

표 2: 확산 모델과 선형 보간법으로 보간한 데이터의 MAE

	30%	50%	70%
확산 모델	0.0091	0.0098	**0.0133**
선형 보간	**0.0038**	**0.0066**	0.0141

4. 결론 및 향후 연구 방향

본 논문에서는 시계열 심전도 신호에 대해 무작위로 손실된 데이터 복원에 좋은 성능을 보였던 확산 모델 기반 신호 복원 모델 [4]을 이용해 신호를 보간했으며, 최대 70%까지 압축된 38Hz의 시계열 심전도 신호를 성공적으로 125Hz로 보간했다. 이전 연구 결과 [4]와 동일하게 확산 모델 기반의 데이터 보간 방법이 선형 보간법으로 생성한 데이터보다 비용 함수 값이 전반적으로 높았음에도 불구하고, 극값이 소실된 경우에도 좋은 보간 성능을 보였다. 하지만 본 논문에서는 보간된 신호에 대한 평가 지표가 충분히 사용되지 않은 점, 학습 데이터로 비정상 심전도 신호가 사용된 점, 비교군으로 많은 보간 알고리즘이 사용되지 않은 점 등의 문제가 남아있다. 해당 문제는 데이터 정제, 신호 평가 지표 및 보간 방법에 대한 추가 연구를 통해 해결할 수 있을 것이다. 또한 본 알고리즘을 발전시킨다면 다양한 시계열 신호에 적용시킬 수 있는 보간 알고리즘을 제시할 수 있을 것으로 기대된다.

Acknowledgement

이 논문은 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 SW중심대학지원사업의 연구결과(2017-0-00096)와 동적인 디바이스 환경에서 적응적 연합학습 기술 개발 연구결과(2021-0-00900)로 수행되었으며, Qualcomm Institute 소속이신 조석헌 박사님의 멘토링에 감사드립니다.

참고 문헌

[1] J. Sun, "Research on Intelligent Predictive Analysis System Based on Embedded Wireless Communication Network," *Wireless Communications and Mobile Computing,* Volume 2022, 2022.

[2] A. Karsa, S. Punwani and K. Shmueli, "The effect of low resolution and coverage on the accuracy of susceptibility mapping," *Magnetic resonance in medicine 81,* no. 3, pp. 1833-1848, 2019.

[3] J. Ho, A. Jain and P. Abbeel, "Denoising Diffusion Probabilistic Models," *Advances in Neural Information Processing Systems 33,* pp. 6840-6851, 2020.

[4] J. Lee and C. Park, "Restoration of Time-Series Medical Data with Diffusion Model," 2022.

[5] G. Moody and R. Mark, "The impact of the MIT-BIH arrhythmia database," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine 20,* no. 3, pp. 45-50, 2001.

[6] A. L. Goldberger, L. A. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng and H. E. Stanley, "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals," *circulation,* 101, no 23, pp. e215-e220, 2000.

[7] J. Sohl-Dickstein, E. Weiss and N. Maheswaranathan, "Deep unsupervised learning using nonequilibrium thermodynamics," *International Conference on Machine Learning*, 2015.

[8] Y. Tashiro, J. Song, Y. Song and S. Ermon, "CSDI: Conditional score-based diffusion models for probabilistic time series imputation," *Advances in Neural Information Processing Systes 34,* pp. 24804-24816, 2021.

[9] J. Ho, A. Jain and P. Abbeel, "Denoising diffusion probabilistic models," *Advances in Neural Information Processing Systems 33,* pp. 6840-6851, 2020.

P-131

부정맥 진단을 위한 재구성 기반 다변량 ECG 시계열 데이터 분석

권동욱[1*], 강영신[2], 박철수[2]
광운대학교 전자통신공학과[1]
광운대학교 컴퓨터공학과[2]

Analysis of Reconstruction-Based Multivariate ECG Time-Series Data for Arrhythmia Diagnosis

Dongwook Kwon[1*], Youngshin Kang[2], Cheolsoo Park[2]
Department of Electronic & Communication Engineering, Kwangwoon University, Korea[1*]
Department of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea[2]
*tomiyadragon@gmail.com
ysin0414@gmail.com
parkcheolsoo@gmail.com

Abstract

Medical diagnosis, medical device systems, and wearable devices can measure multivariate time series data from numerous sensors that generally measure bio-signals. anomaly detection is an algorithm that monitors multivariate time series data and can detect and warn of anomalies. This paper proposes a reconstruction-based anomaly detection algorithm in multivariate time series anomaly detection. This algorithm is unsupervised learning and does not require any pre-processing for labeling. This allows anomaly detection in real-time. The effectiveness of the anomaly detection model was validated using 12-lead measured ECG data.

1. 연구 배경

일반적으로 시계열(Time-Series) 형태로 측정되는 생체 신호는 다변량(Multivariate) 신호로 측정된다. 다변량 시계열 신호를 모니터링하여 신호의 대부분을 차지하는 정상(Normal) 패턴과 대비되는 비정상(Abnormal) 패턴을 감지하고 잠재적 이상에 대해 경고해 줄 수 있는 이상 감지(Anomaly Detection)은 중요한 연구 주제이다. 의료 진단에 사용될 뿐만 아니라 의료기기 시스템 이상 감지, 웨어러블 디바이스 이상 감지 등에 사용되는 높은 확장성을 보인다[3].

지도 학습(Supervised Learning)을 이용한 시계열 이상 탐지(Time-Series Anomaly Detection)은 이미 측정된 데이터에서 이상을 찾을 수 있다[4]. 그러나 실시간으로 다중 센서(Multiple Sensors)에서 들어오는 신호를 모니터링하고 이상을 탐지하는 것에는 문제가 있다. 예를 들어, 비정상과 정상을 분류(Classification)하는 지도 학습을 이용한 이상 탐지를 진행하게 되면 신호를 분할(Segmentation)하고 레이블링(Labeling)하는 전처리(Pre-Processing) 작업을 진행해야 한다. 이미 측정된 신호에서 이상 탐지를 진행할 수는 있지만 실시간으로 들어오는 신호를 분할하는 전처리 작업을 진행하는 것은 어렵다.

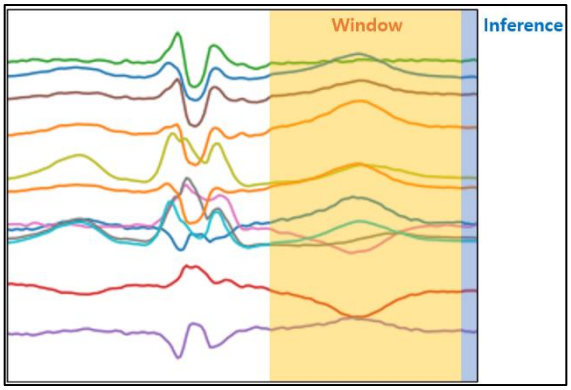


그림 1. 재구성 기반 모델 예측 방식

따라서 시계열 탐지 시스템에서는 정확도와 성능뿐만 아니라 실시간 탐지 또한 중요하다.

재구성 기반 이상치 탐지(Reconstruction-Based Anomaly Detection)는 비지도 학습(Unsupervised Learning)으로서 정상 신호를 재구성해 비정상 신호와 비교하여 비정상을 탐지하는 시계열 이상 탐지 알고리즘이다. 모델은 정상 데이터를 입력으로 받아 정상 데이터를 재구성할 수 있게 학습된다. 그림1.과 같이 시계열 신호를 윈도우 사이즈(Window Size)를 입력으로 받아 바로 다음 신호를 예측하게 된다. 예측한 값과 실제 값의 차이는 손실(Loss)로서 학습된다. 해당 윈도우(Window)는 신호를 따라 슬라이딩(Sliding)해 가며 진행되는 신호를 예측하여 정상 데이터를 재구성한다. 실시간으로 재구성되는 정상 데이터와 실제 데이터의 차이는 이상치 점수(Anomaly Score)이며 이상치 점수가 크면 비정상 패턴, 이상치 점수가 낮으면 정상 패턴으로 감지하게 된다. 결론적으로 모델은 두 가지를 학습해야 한다. 정상 데이터를 재구성하여 앞으로 진행될 신호를 예측하는 모델과 실제 데이터와 재구성된 데이터의 오차 값인 이상치 점수의 판단 기준이 되는 임계값(Threshold)를 정해야 한다.

2.연구 방법

연구는 'PhysioNet'에서 'St Petersburg INCART 12-lead Arrhythmia Database' 라는 데이터 세트[5]를 사용하여 모델의 효율성을 검증한다. 해당 데이터셋은 12개의 리드(Lead)로 측정한 심전도(ECG) 다변량 시계열 데이터다.

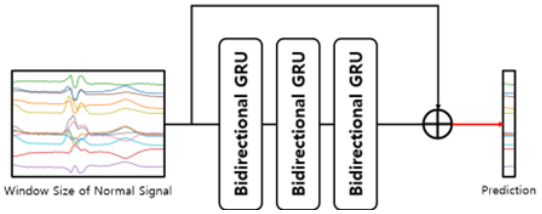


그림 2. 재구성 모델 Bidirectional-GRU 모델 구조

Parameter	Value
Window Size	40
Stride	1
Hidden	100
Layers	3
Batch Size	512
Epoch	70

표 1. 재구성 시스템 파라미터 값

모델은 정상 데이터를 입력으로 받아 정상 데이터를 예측하기에 정상 데이터로만 구성된 학습 데이터셋을 구성한다[2]. 부정맥 신호를 제거한 정상 데이터셋을 구성하고 아무런 전처리도 거치지 않은 데이터셋으로 테스트한다. 윈도우 사이즈는 39의 크기를 가지고 있으며 1씩 미끄러지면서 정상 데이터를 재구성한다. 재구성 모델은 양방향 재귀 신경망(Bidirectional-GRU)으로 쌓아 순전파와 역전파인 양방향 학습을 통해 이전 데이터와의 연관 관계를 키워 정확도를 향상시켰다. 잔차 연결(Skip Connection)을 적용하여 데이터의 경향성을 출력에 반영하는 것으로 정확도를 향상시켰다.

Diagnosis	Patients
Acute MI	2
Transient ischemic attack (angina pectoris)	5
Prior MI	4
Coronary artery disease with hypertension	7
Sinus node dysfunction	1
Supraventricular ectopy	18
Atrial fibrillation or SVTA	3
WPW	2
AV block	1
Bundle branch block	3

표 2. 12-lead Arrhythmia 데이터셋 정보

3. 연구 결과

과거에 진행된 신호를 입력 값으로 앞으로 진행될 신호를 예측해 재구성하는 재구성 모델을 정상 데이터를 이용해 학습하게 되면 정상 신호만을 재구성하게 된다[1]. 해당 모델은 입력 값으로 윈도우 사이즈 크기의 지난 데이터를 받고 직후의 신호의 값을 예측하게 된다. 예측된 신호와 실제 신호와의 손실을 구해 손실을 최소화하도록 모델을 학습한다. 윈도우를 신호의 진행 방향으로 슬라이딩하여 예측을 진행하게 되면 아직 진행되지 않은 신호의 값을 예측하여 재구성할 수 있다. 재구성된 신호와 실제 진행되는 신호의 차이를 이상치 점수라고 하며 해당 점수가 높을 시에, 재구성한 정상 신호와 다른 신호를 가지고 있으므로 비정상 신호로 감지하게 된다.

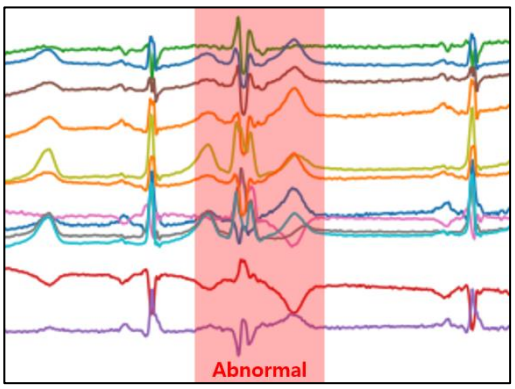


그림 3. 이상치 탐지

이상치 점수로 정상과 비정상 신호를 구별하는 임계 값이 필요하며 임계 값은 이상 탐지 모델의 성능에 큰 영향을 미친다. 정상 데이터로 학습이 완료된 재구성 모델을 검증 데이터셋을 통해 검증하며 임계값의 변동을 주어 최적의 임계값을 학습하도록 진행한다. 임계값은 모델과 달리 손실함수로 학습이 진행되는 것이 아니라 비정상과 정상을 최적의 조건으로 구분할 수 있는 값을 찾기 위해 여러 번 검증을 진행하며 임계값을 구한다. 이때에 모델은 학습이 되지 않으므로 이상치 점수의 변화는 없이 일정하다. 같은 이상치 점수 조건 하에 모델을 여러 번 검증하여 최적의 임계 값을 구하게 된다.

그림 4는 재구성 기반 이상 감지 모델의 결과이다. 파란색 선은 이상치 점수이며 임계 값인 빨간 선을 넘을 경우 이상으로 감지하게 된다. 주황색 선은 모델의 비정상 신호 감지 여부이다. 이상치 점수가 임계 값을 넘으면 모델이 비정상으로 감지하게 되는 것을 확인할 수 있다. 따라서 해당 방법으로 진행되는 신호를 실시간으로 이상을 감지할 수 있다.

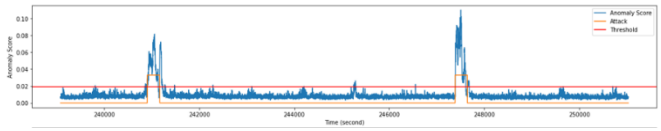


그림 4. 이상치 점수를 통한 이상치 검출 결과

4. Acknowledgements

본 연구는 과학기술정보통신부 및 정보통신기술진흥센터의 SW중심대학지원 사업의 연구 결과로 수행되었으며(2017-0-00096), 2022년도 정부(과기정통부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. RS-2022-00165231). Qualcomm Institute 소속이신 조석현 박사님의 멘토링에 감사드립니다.

5.참고 문헌

[1] P. Malhotra, A. Ramakrishnan, G. Anand, L. Vig, P. Agarwal, and G. Shroff, “Lstm-based encoder-decoder for multi-sensor anomaly detection,” arXiv preprint arXiv:1607.00148, 2016.

[2] Y. Mirsky, T. Doitshman, Y. Elovici, and A. Shabtai, “Kitsune: an ensemble of autoencoders for online network intrusion detection,” arXiv preprint arXiv:1802.09089, 2018.

[3] D. Park, Y. Hoshi, and C. C. Kemp, “A multimodal anomaly detector for robot-assisted feeding using an lstm-based variational autoencoder,” IEEE Robotics and Automation Letters, vol. 3, no. 3, pp. 1544–1551, 2018.

[4] N. Laptev, S. Amizadeh, and I. Flint, “Generic and scalable framework for automated time-series anomaly detection,” in Proceedings of the 21th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. ACM, 2015, pp. 1939–1947.

[5] Goldberger, A., Amaral, L., Glass, L., Hausdorff, J., Ivanov, P. C., Mark, R., ... & Stanley, H. E. (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. Circulation [Online]. 101 (23), pp. e215–e220.

투과형 PPG 장치를 이용한 심박수 예측 딥러닝 모델

김동희[1], 이진석[1*]
경희대학교 생체의공학과[1]

Deep Learning Model for Estimation Heart Rates using Reflectance-type Photoplethysmography

Donghee Kim[1], Jinseok Lee[1*]
Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Korea
*gonasago@khu.ac.kr

Abstract

A wearable reflectance-type photoplethysmography (PPG) sensor can be a useful choice to be incorporated in a watch or a band to provide current heart rates. However, PPG is sensitive to motion artifacts, which can result in inaccurate heart rate estimation. To solve this case, we propose a neural network model using the power spectra from the photoplethysmography and acceleration signals so that the heart rate can be correctly estimated even during an intensive exercise. We used a deep learning model consists of two convolutional layers and two Bidirectional Gated Recurrent Unit (Bidirectional GRU) layers, and fully connected layer including a softmax. Moreover, we present an idea of another classification model that predicts and classifies “difficult” data, which are the data that the model cannot find its true heart rate value accurately because of too severe artifacts. We used 31 datasets for the model that estimates heart rates, and 11 datasets for the model that classifies the data status.

1. 연구 배경

광적용맥파(PPG)는 피부에 빛을 비추었을 때 반사되는 빛을 이용하여 혈류량을 측정하여 심박수나 산소 포화도 등의 생체 신호를 측정할 수 있도록 하는 비침습적 방법이다. 구조가 간단하고 소형화가 가능하여 스마트 시계 등의 착용 가능한 헬스케어 장비에 유용하게 쓰인다. 하지만, PPG는 착용 도중의 움직임 등의 각종 잡음에 의해 부정확한 결과값이 나올 수 있다는 단점이 있다. 중요한 생체 신호 중 하나인 심박수가 제대로 측정되지 않을 경우, 착용자의 정확한 상태를 알기 힘들게 되어 헬스케어 장치의 신뢰도를 떨어뜨릴 수 있을 뿐만 아니라, 잡음으로 인해 심장 박동의 비정상적인 변화를 제대로 측정하지 못할 경우 착용자를 잠재적인 위험에 빠뜨릴 수 있다.

본 연구는 기계 학습을 이용하여 PPG 신호에서 노이즈를 제거하고, 이를 통해 가능한 한 정확한 심박수를 얻어내는 모델을 만드는 데 중점을 둔다.

2.연구 방법

심박수 예측 모델을 제작하기 위해 2015년의 IEEE Signal Processing Cup (이하 ISPC)의 데이터셋(n = 23)과 BAMI 데이터셋(n = 48)을 사용하였다. 각 데이터는 신체 활동 도중 측정한 PPG 신호와 3축 가속도계 센서, 실제 심박수를 얻기 위한 ECG 신호로 이루어져 있다.

신호 데이터는 2초의 간격을 두고 8초동안의 신호를 측정하여 계산되었다. 획득한 데이터는 대역 필터를 통과하여 0.4Hz 미만과 4Hz 초과 값을 제거한 후 정규화와 다운샘플링 과정을 거쳤다. 이후 푸리에 변환을 통하여 0.6Hz(36bpm)부터 3.3Hz(약 200bpm)까지 0.012Hz(약 0.73bpm)의 주파수 해상도를 가진 1 × 222 크기의 PPG 데이터와 가속도계 데이터를 만들었다.

본 연구에서는 두 가지의 모델을 사용하였다. 예측 모델은 입력된 데이터를 바탕으로 심박수를 예측하는 모델이며, 분류 모델은 예측한 심박수와 실제 심박수의 차가 일정 수치 이상일 것으로 추정되는 데이터를 찾아내는 역할을 한다. 만약 데이터가 입력될 시, 분류 모델로 먼저 들어오게 된다. 분류 모델은 입력된 데이터를 예측 모델로 보낼

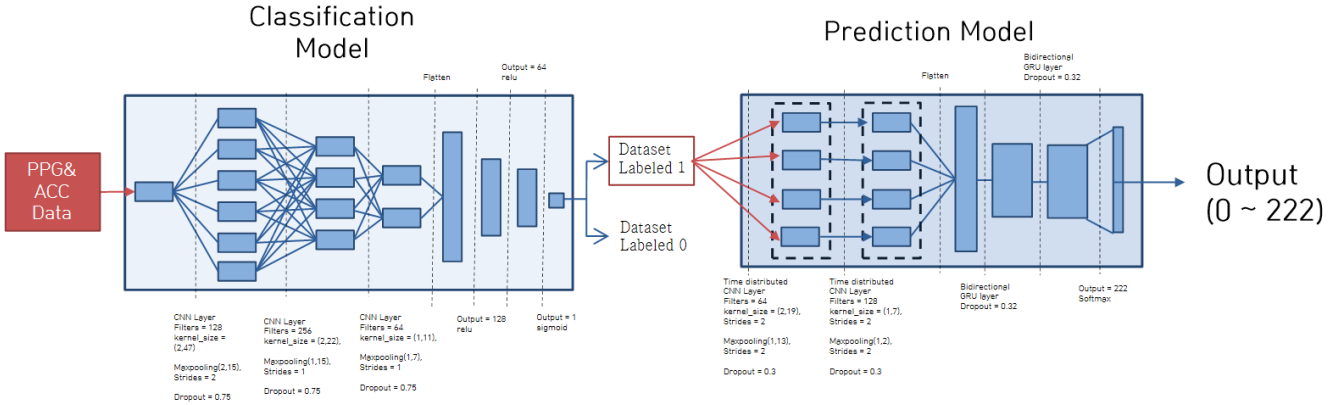


그림 1. 모델의 구조를 나타낸 도표이다. PPG와 가속도계에서 신호가 들어올 시 먼저 분류 모델에서 예측 모델에 들어가거나, 혹은 들어가지 않을지 결정한다. 이후 데이터는 두 개의 Bidirectional GRU와 CNN으로 이루어진 예측 모델로 전해지고, 예측 모델은 전달받은 데이터를 바탕으로 심박수를 예측한다.

것인지, 혹은 보내지 않을 것인지를 판단하여 예측 모델이 정확하게 심박수를 계산할 수 있는 데이터를 보낸다. 분류 모델에는 CNN을 사용하였다.

예측 모델은 분류 모델에서 보낸 데이터를 받아 심박수를 예측하는 역할을 맡는다. 시계열 데이터인 심장 박동을 잘 예측할 수 있도록 CNN과 두 개의 Bidirectional GRU로 구성되어 있다.

모델의 훈련 과정은 다음과 같다. 먼저 예측 모델이 ISPC-I(n=12) 과 BAMI-I(n=25)을 바탕으로 훈련하여 심박수를 예측하는데, 데이터셋을 7:3으로 나누어 각각 훈련 데이터와 검정 데이터로 사용한다. 이후 예측 모델의 검정 데이터를 7:3으로 나누어 각각 분류 모델의 훈련 데이터와 검정 데이터로 사용한다.

분류 모델은 심박수의 예측이 힘든 데이터를 미리 제거하여 예측 모델의 정확도를 높이는 역할을 한다. 본 연구에서는 예측한 심박수와 실제 심박수의 차가 5보다 같거나 작은 경우와 큰 경우로 라벨링하여 분류 모델의 학습에 사용하도록 하였다. 하지만 심박수가 5 초과인 경우의 데이터(n=183)가 5 미만인 경우의 데이터(n = 2131)보다 훨씬 적었기 때문에, 심박수가 5를 초과하는 데이터셋의 경우 평행이동된 데이터를 추가하는 방식으로 보간하였다. 각 모델의 Test Set으로는 ISPC-II (n=13)데이터와 BAMI-II (n=23)데이터를 사용하였다.

3. 연구 결과

Index	Dataset	Avg(Std)	BPM Error		Total Segments
			5BPM<Pred	5bpm ≥ Pred	
1	ISPC 13	7.2979(14.5653)	29(27.9%)	75(72.1%)	104
2	ISPC 14	39.0210(27.0873)	123(88.5%)	16(11.5%)	139
3	ISPC 15	40.9656(34.6234)	53(39.6%)	81(60.4%)	134
4	ISPC 16	3.3717(7.5865)	19(13.5%)	122(86.5%)	141
5	ISPC 17	6.5311(13.2043)	39(26.2%)	110(73.8%)	149
6	ISPC 18	2.6677(3.0629)	14(14.3%)	84(85.7%)	98
7	ISPC 19	7.8125(13.5570)	36(23.3%)	118(76.7%)	154
8	ISPC 20	17.2841(28.6619)	41(31.8%)	88(68.2%)	129
9	ISPC 21	7.1038(13.3671)	40(28.8%)	99(71.2%)	139
10	ISPC 22	3.2727(7.8872)	13(11.0%)	105(89.0%)	118
11	ISPC 23	0.9777(0.7102)	0(0.0%)	97(100.0%)	97
12	BAMI-II 1	1.7938(5.1929)	10(2.8%)	348(97.2%)	358
13	BAMI-II 2	1.2596(1.1290)	5(1.4%)	353(98.6%)	358
14	BAMI-II 3	1.2107(1.3944)	7(2.0%)	351(98.0%)	358
15	BAMI-II 4	0.9953(0.9073)	2(0.6%)	356(99.4%)	358
16	BAMI-II 5	1.6761(1.7130)	17(4.7%)	341(95.3%)	358
17	BAMI-II 6	1.6233(2.1930)	13(3.6%)	345(96.4%)	358
18	BAMI-II 7	1.7570(3.1043)	17(4.7%)	341(95.3%)	358
19	BAMI-II 8	1.4401(1.6737)	12(3.3%)	346(96.7%)	358
20	BAMI-II 9	1.8415(3.4299)	11(3.1%)	347(96.9%)	358
21	BAMI-II 10	2.1524(4.9857)	15(4.2%)	343(95.8%)	358
22	BAMI-II 11	1.6704(1.7884)	8(2.2%)	350(07.8%)	358
23	BAMI-II 12	1.2729(1.1065)	4(1.1%)	354(98.9%)	358
24	BAMI-II 13	1.4223(1.3262)	8(2.2%)	350(97.8%)	358
25	BAMI-II 14	7.1567(23.8773)	32(8.9%)	326(91.1%)	358
26	BAMI-II 15	3.8453(12.4319)	31(8.7%)	327(91.3%)	358
27	BAMI-II 16	1.2238(1.0306)	3(0.8%)	355(99.2%)	358
28	BAMI-II 17	1.2505(1.3022)	7(2.0%)	351(98.0)	358
29	BAMI-II 18	1.3838(4.8524)	3(0.8%)	355(99.2%)	358
30	BAMI-II 19	1.1453(1.0568)	2(0.6%)	356(99.4%)	358
31	BAMI-II 20	1.4870(1.4475)	14(3.9%)	344(96.1%)	358
32	BAMI-II 21	4.0026(10.3793)	38(1.1%)	320(89.4%)	358
33	BAMI-II 22	3.2479(9.3994)	26(7.3%)	332(92.7%)	358
34	BAMI-II 23	2.6000(2.0055)	31(8.7%)	327(91.3%)	358

표 1 데이터별 실험 결과

그림 2.2는 예측 모델에 Test Set을 넣은 결과로, 대부분의 데이터셋에서 심박수를 잘 계산하지만 특정 데이터셋에서는 성능이 굉장히 떨어지는 모습을 보인다. 또한, 분류 모델이 모델을 분류한 결과는 아래와 같다.

	Classified Pred <5	Classified Pred ≥5
Pred <5	6645	2228
Pred ≥5	639	214

표 2. 분류 모델이 Test set의 데이터셋을 분류한 결과이다.

이 때 F1 Score = 0.82로 분류 모델의 성능은 꽤 좋은 것으로 결론지어졌다.

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HV22C0233).

5.참고 문헌

[1] Heewon Chung, Hoon Ko, Hooseok Lee, Jinseok Lee, “Deep Learning for Heart Rate Estimation From Reflectance Photoplethysmography With Acceleration Power Spectrum and Acceleration Intensity”, IEEE Access vol.8, pp. 63390-63402, 2020.

[2] Z. Zhang, Z. Pi, and B. Liu, ‘‘TROIKA: A general framework for heart rate monitoring using wrist-type photoplethysmographic signals during intensive physical exercise,’’ IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 62, no. 2, pp. 522–531, Feb. 2015J. Breckling, Ed., *The Analysis of Directional Time Series: Applications to Wind Speed and Direction*, ser. Lecture Notes in Statistics. Berlin, Germany: Springer, 1989, vol. 61.

[3] Z. Zhang, ‘‘Photoplethysmography-based heart rate monitoring in physical activities via joint sparse spectrum reconstruction,’’ IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 62, no. 8, pp. 1902–1910, Aug. 2015.M. Wegmuller, J. P. von der Weid, P. Oberson, and N. Gisin, “High resolution fiber distributed measurements with coherent OFDR,” in *Proc. ECOC’00*, 2000, paper 11.3.4, p. 109.

[4] E. Khan, F. Al Hossain, S. Z. Uddin, S. K. Alam, and M. K. Hasan, ‘‘A robust heart rate monitoring scheme using photoplethysmographic signals corrupted by intense motion artifacts,’’ IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 63, no. 3, pp. 550–562, Mar. 2016. (2002) The IEEE website. [Online]. Available: http://www.ieee.org/

P-133

극저온전자현미경 이미지 품질 분류를 위한 딥러닝 모델

이진석[1*], 이하연[1]

경희대학교 생체의공학과[1]

AI-driven Cryo-Electron Microscopy Quality Classification

Hayeon Lee[1], Jinseok Lee[1*]

Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Korea

*gonasago@khu.ac.kr

Abstract

Cryogenic electron microscopy (cryo-EM) is powerful structural analytic tool capable of determining the high-resolution 3D macromolecular complexes. Although this approach has been successfully used to reconstruct many high-resolution 3D models, because of the low signal-to-noise ratio of electron microscope images and the distortion of contrast transfer functions, the achievement of high-resolution 3D reconstruction is limited. Hence, early alignment of good images on the entire dataset is crucial for efficient image processing. However, the image quality assessment depends on the subjective judgment of the researcher, which may lead to unsatisfactory results. For the cryo-EM image quality classification, we developed an artificial intelligence (AI) model that classifies the images into good-, moderate-, and bad-quality and we proposed a patch-based convolutional neural networks with a weighted ensemble approach. Our proposed model provided the following accuracy metrics: sensitivity, 88.74%; specificity, 94.89%; accuracy, 92.69%; F1-score, 0.88; and AUROC, 0.9140.

1. 연구 배경

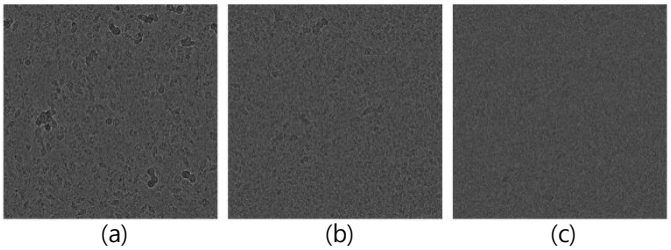
1980년대 초 유럽 분자 생물학 연구소(EMBL)의 자크 두보셰(Jacques Dubochet) 등이 개발한 cryo-전자현미경(cryo-EM; cryo-electron microscopy)의 최근 발전으로 cryo-EM은 생체 분자의 고해상도 3D 구조를 결정할 수 있는 가장 강력한 구조 분석 도구에 혁명을 일으켰다[1, 2]. cryo-EM은 초저온에서 물이 급속하게 동결될 때 비정질 유리화 얼음이 생성되는 현상을 기반으로 설계된 기술이다[2, 3]. 일반적으로 액체를 저온으로 냉동시키면 전자빔을 전달하기 어려운 얼음 결정이 생성되지만, 단백질 복합체나 세포와 같은 액체 중의 생물학적 샘플은 액체 질소 온도(-196°C)에 동결 고정될 때 비침습적으로 보존될 수 있다[2].

현대의 SPA cryo-EM에서는 전자현미경(electron microscopy)에 의해 얻어진 2D 투영 영상/또는 e-frames로부터 3D 모델을 재구성하기 전에 움직임 보정[4], 대비 전달 함수(CTF) 추정[5, 6] 및 입자 선택[7]을 포함하여 몇 가지 전처리 단계가 있다. 이러한 전처리 단계는 고해상도 3D 재구성 결과에 상당한 영향을 미치기 때문에 중요하다. 그러나 이 중요한 단계는 육안으로 검사하는 과정이 있기 때문에 일반적으로 사용자의 결정에 따라 달라진다. 이러한 이미지 품질 평가 방식은 많은 고해상도 3D 모델을 재구성하는 데 성공적으로 사용되었지만 개별 전자현미경 이미지의 SNR이 낮고 CTF[8]의 왜곡으로 인해 이미지 품질을 평가하는 정확도에 한계가 있다.

최근 딥 러닝 알고리즘의 발전으로 이러한 주관적 결정을 최소화하고 처리 속도를 가속화하기 위한 다양한 convolution 신경망(CNN) 접근법이 개발되고 있다. 그러나 이들 대부분은 이미지 노이즈 제거[9] 및 입자 인식[7, 10-12]을 포함하여 3DEM 워크플로우의 특정 전처리 단계로 제한된다. 따라서 3D 재구성의 다운스트림 단계에서 계산 부담을 줄이기 위해 인간의 개입 없이 원시 이미지의 품질을 효과적으로 평가할 수 있는 보다 강력한 딥 러닝 기반 도구를 개발할 필요가 있다.

본 연구에서는 전자 현미경 이미지를 고품질, 중간 품질, 저품질로 3가지 범주로 분류하는 딥러닝 기반 전자 현미경 이미지 분류 도구로 다중 분류를 위한 앙상블 접근법이 적용된 패치 기반 딥러닝 모델을 적용하였다. 서로 다른 위치의 다양한 패치 이미지와 K-겹 교차 검증(K-fold cross validation)을 기반으로 한 여러 모델의 앙상블 접근 방식을 고려함으로써 모든 범주에 대해 높은 분류 정확도를 달성했다.

2.연구 방법



(a) (b) (c)

그림 1. Training set에서 라벨이 부착된 고품질(a), 중간품질(b) 및 저품질(c)의 전자 현미경 이미지 예.

연구에 사용된 데이터는 수동으로 라벨이 붙여진 전자현미경 이미지(micrograph)으로, 고품질 110장, 중간 품질 116장, 저품질 142장, 총 368장의 데이터를 사용하였다. 고품질 현미경 이미지 데이터 세트는 그림 1(a)와 같이 ~460 kDa의 단백질로 구성되었다. 중간 품질의 현미경 이미지 데이터 세트에는 그림 1(b)와 같이 공기 노출, 액체 에탄 및 액체 질소에 의해 형성된 표적 단백질과 얼음 오염물질이 포함되어 있다. 저품질 현미경 이미지 데이터 세트는 그림 1(c)와 같이 비어 있거나 상당히 밀도가 높거나 오염되었거나 단백질 응집체가 있는 다양한 사용 불가능한 현미경 이미지로 구성된다. 데이터 세트는 계층화된(stratified) 방식으로 훈련 세트(training set) 80%와 테스트 세트(test set) 20%로 무작위로 분할되었다.

본 연구는 패치 기반 Cryo-EM 현미경 사진 품질 분류 모델을 제안한다. 네트워크는 현미경 사진을 품질에 따라 분류하는 것을 목표로 한다. 분류 모델의 중추(backbone)는 VGG19 모델[13]로 채택하였다.

제안된 모델인 패치 기반 접근 방식에서 4096 × 4096

픽셀의 사전 처리된 이미지는 작은 이미지로 나뉜다. 패치라는 이름의 여러 개의 작은 이미지들은 1024 × 1024의 크기를 가지고 있다.

패치 이미지 기반 모델 훈련에 더욱 일반화된 모델을 생성하기 위해 계층별 K-겹 교차 검증(stratified K-fold cross validation)을 수행했다. 훈련 데이터 세트는 무작위로 섞이고 계층화된 방식으로 5개의 동일한 그룹으로 분할되었다. 이어서 4개의 그룹을 선택하여 모델을 훈련하고 나머지 그룹을 검증에 사용하였다. 그 후, 가장 낮은 검증 데이터 손실을 제공하는 최적의 모델을 결정했다. 이 계층별 5겹 교차 검증을 반복함으로써, 총 5개의 모델이 도출되었다. 그 후, 그림 2와 같이 5겹 교차 검증에서 5개의 모델을 결합하기 위해 앙상블 접근법을 채택했다. 전체 현미경 사진에서 분할된 16개의 패치 이미지는 5번의 교차 검증 모델에 입력되었으며, 각 모델은 16개의 패치 이미지 모두에 대해 고품질, 중간 품질 및 저품질의 확률을 제공한다. 이후 각 품질에 해당하는 총 80개의 확률(5개 모델×16개 패치)의 평균을 계산하는 soft voting으로 최종 확률을 결정했다.

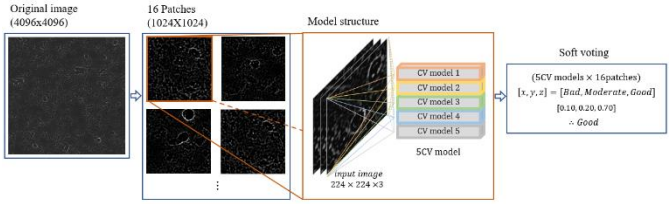


그림 2. Testing data 분류를 위한 앙상블 접근법

3. 연구 결과

표 1은 계층화된 5겹 교차 검증 결과를 요약한다. 패치 이미지 기반 접근 방식은 민감도(sensitivity) 90.61%, 특이도(specificity) 95.33%, 정확도(accuracy) 93.56%, F1-점수(score) 0.90 및 AUROC(area under receiver operating characteristic) 0.93을 제공했다. 반면 전체 이미지 접근 방식은 민감도 86.01%, 특이도 93.18%, 정확도 90.45%, F1-점수 0.85 및 AUROC 0.89를 제공했다.

Model	Sensitivity	Specificity	Accuracy	F1-score	AUROC
Our approach	0.9061 ±0.0174	0.9533 ±0.0117	0.9356 ±0.0174	0.8991 ±0.0270	0.9257 ±0.0204
Whole-image approach	0.8601 ±0.0272	0.9318 ±0.0197	0.9045 ±0.0290	0.8479 ±0.0443	0.8896 ±0.0324

표 1. 5겹 교차 검증 정확도 비교: 패치 이미지 기반 접근 방식(our approach)과 전체 이미지 기반 접근 방식

패치 이미지 크기의 영향을 조사하기 위해 224 × 224, 512 × 512, 1024 × 1024 및 4096 × 4096(전체 이미지)의 각 패치 이미지 크기에 따라 최적의 모델을 찾기 위해 전체 프로세스를 반복했다. 표 2는 5배 교차 검증의 패치 사이즈별 AUROC 값을 비교한다. 결과는 1024 × 1024의 패치 이미지 크기가 가장 높은 AUROC 값을 제공한다는 것을 보여주었다. 또한 패치 이미지 기반 접근 방식이 모든 사이즈와 비교하였을 때 더 나은 분류 성능을 제공하는 것으로 나타났다.

	4096 × 4096	2048 × 2048	1024 × 1024	512 × 512	224 × 224
AUROC	0.8896 ±0.0324	0.9182 ±0.0140	0.9257 ±0.0204	0.9183 ±0.0055	0.9065 ±0.0150

표 2. 패치 이미지 크기에 따른 5겹 교차 검증 AUROC 비교

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HV22C0233).

5. 참고문헌

1. Nogales, E., *The development of cryo-EM into a mainstream structural biology technique.* Nat Methods, 2016. **13**(1): p. 24-7.
2. Dubochet, J., et al., *Cryo-electron microscopy of vitrified specimens.* Q Rev Biophys, 1988. **21**(2): p. 129-228.
3. Dubochet, J., Lepault, J., Freeman, R., Berriman, J.A. & Homo, J.C. , *Electron microscopy of frozen water and aqueous solutions.* J. Microsc, 1982. **128**: p. 219–237.
4. Scheres, S.H., *Beam-induced motion correction for sub-megadalton cryo-EM particles.* Elife, 2014. **3**: p. e03665.
5. Zhu, J., et al., *Three-dimensional reconstruction with contrast transfer function correction from energy-filtered cryoelectron micrographs: procedure and application to the 70S Escherichia coli ribosome.* J Struct Biol, 1997. **118**(3): p. 197-219.
6. Rohou, A. and N. Grigorieff, *CTFFIND4: Fast and accurate defocus estimation from electron micrographs.* J Struct Biol, 2015. **192**(2): p. 216-21.
7. Tegunov, D. and P. Cramer, *Real-time cryo-electron microscopy data preprocessing with Warp.* Nat Methods, 2019. **16**(11): p. 1146-1152.
8. Sigworth, F.J., *Principles of cryo-EM single-particle image processing.* Microscopy (Oxf), 2016. **65**(1): p. 57-67.
9. Bepler, T., et al., *Topaz-Denoise: general deep denoising models for cryoEM and cryoET.* Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 5208.
10. Wang, F., et al., *DeepPicker: A deep learning approach for fully automated particle picking in cryo-EM.* J Struct Biol, 2016. **195**(3): p. 325-336.
11. Zhu, Y., Q. Ouyang, and Y. Mao, *A deep convolutional neural network approach to single-particle recognition in cryo-electron microscopy.* BMC Bioinformatics, 2017. **18**(1): p. 348.
12. Wagner, T., et al., *SPHIRE-crYOLO is a fast and accurate fully automated particle picker for cryo-EM.* Commun Biol, 2019. **2**: p. 218.
13. Simonyan, K. and A. Zisserman, *Very deep convolutional networks for large-scale image recognition.* arXiv preprint arXiv:1409.1556, 2014.

P-134

인공지능을 이용한 4기 유방암 환자의 5년 생존율 예측

장우철[1], 이진석[1,2*]

경희대학교 전자정보융합과[1]

경희대학교 생체의공학과

Prediction of 5-year survival rate of stage 4 breast cancer patients using artificial intelligence

WooCheol Jang[1], Jinseok Lee[1,2*]

Department of Electronics and Information Convergence Engineering, Korea[1]

Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Korea[1]

*gonasago@khu.ac.kr

Abstract

We developed a deep neural network that can predict the five-year survival of breast cancer patients. From a prospectively built breast cancer registry, a total of 210 metastatic breast cancer patients were selected in a consecutive manner using inclusion/exclusion criteria. A total of 11 features were considered for AI model input. Feature importance was analyzed using feature impotence analysis using XGBoost, and finally, a DNN model using the top 10 features was proposed as the final model. Our proposed 4-layer DNN showed better performance than XGBoost, which has the highest performance among machine learning models, with high sensitivity (75.00%), specificity (78.94%), accuracy (78.57%), balanced accuracy (76.97%), and AUROC (area under receiver operating characteristics) of 0.90.

1. 연구 배경

유방암은 여성에게서 흔한 암 중 하나이다. 유방암의 진단과 치료가 발전하면서 유방암의 예후가 크게 개선되고 있다. 하지만 미국 암협회에 따르면 4기 유방암 환자의 진단 후 5년 생존율은 28%로 낮은 편에 속하는 것을 알 수 있다[1].

따라서 사망률이 높은 유방암 환자를 보다 정확하게 구분하여 환자에 맞는 치료법을 맞춤화 하는 것이 중요하다. 이렇게 유방암 환자를 구분하는 인자에는 종양 인자(tumor factor), 숙주 인자(host factor), 치료 인자(treatment factor) 등이 있다[2-4]. 최근 의료의 발달로 유방암 장기 생존자가 증가함에 따라 위의 여러가지 인자 중 숙주인자가 크게 부각되고 있다.

숙주 인자 중 근감소증(sarcopenia)은 최근 사망 예후 인자로 크게 부각되고 있다[5-8]. 근감소증은 암환자의 골격근육량 및 강도/기능저하를 의미하며 삶의 질, 신체적 장애, 사망률과 밀접한 연관이 있다. 유방암 환자의 근감소증은 컴퓨터 단층촬영(CT)에서 골격근량을 측정하여 근감소증을 평가할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 4기 전이성 유방암 환자의 사망률을 예측하기 위해 체성분 측정을 고려하는 AI 모델을 제시하였다.

본 연구의 주요 내용은 다음과 같이 요약할 수 있다. 먼저 사전 구축된 유방암 등록부를 기반으로 4기 유방암 환자 226명의 데이터를 수집했다. 둘째, AI 모델 입력을 위해 골격 근육 면적 및 기타 관련 값과 같은 신체 구성 측정을 고려했다. 셋째, 앞에서 고려된 특징들의 중요도를 나타내는 특징 중요도 분석을 실행했다. 마지막으로 형상 중 교차 검증 결과를 제시하고 분리된 데이터 세트에서 제안된 모델을 추가로 검증했다.

현재 존재하는 예측 도구들은 많은 입력 변수나 정교한 통계 방법을 이용하기 때문에 임상에서 사용하는 데 큰 한계가 존재한다. 하지만 본 연구에서 실시하는 AI 개발은 많은 수의 입력 변수나 정교한 통계 계산 방법 없이 암환자의 5년 생존을 예측할 수 있는 장점이 있기 때문에 인공지능 애플리케이션 등으로 활용할 수 있다.

2.연구 방법

4기 유방암 진단일 이후 5년 생존 예측을 위한 AI 모델은 2010~2020년 기간동안 the basis of a prospectively built breast cancer registry at Dongnam Institute of Radiology and Medical Sciences (DIRMS)에 사전 구축된 유방암 등록부를 기반으로 연구됐다. 이 데이터에는 각각 11개의 의료 기록을 가진 226명 환자가 등록되어 있다. 우리는 총 226명의 환자들 중 진단을 받은 지 5년 미만인 환자 중 생존해 있는 환자를 (n=16) 연구 데이터에서 제외했다. 각 환자 기록에는 환자의 ID, 나이, 체중, 키, 체질량지수(BMI) 골격근영역(SMA), 키 - 상대 SMA (H-SMA), 키제곱 - 상대 SMA (H^2-SMA), 체중-상대 SMA (W-SMA), 근육량, 항암화학요법, 방사선요법, 고혈압 등 17가지 변수가 포함된다. 여기서 SMA는 window range가 -29 에서 150 Hounsfield Unit(HU)인 컴퓨터 단층촬영을 사용하여 요추 골격근 영역의 근육밀도를 측정하여 SMA를 추정했다. 이중 우리는 여러 SMA 변수에 포함된 정보와 필요 없는 정보를 제외한 후 연령, BMI, 근육량, 항암화학요법, 방사선요법, SMA, H-SMA, H^2-SMA, W-SMA, 고혈압, 당뇨병 총 11가지 변수를 AI 모델 입력 기능에 기용했다.

이 연구에서 우리는 210개의 환자 데이터를 교육, 검증 및 테스트 데이터로 분할했다. 먼저 210명의 환자 데이터를 테스트 데이터와 훈련 데이터로 8:2 비율로 계층화하여 분할했다. 그리고 이 중 테스트 데이터는 우리가 개발한 AI 모델의 독립 테스트에만 사용되었으며 훈련 및 내부 검증에서는 사용되지 않았다.

훈련 데이터를 사용하여 모델의 일반화 능력을 확인하기 위해 5겹 교차 검증(5-fold cross-validation)을 실시했다. 훈련 데이터 세트는 (n=168) 먼저 무작위로 섞이고 계층화된 방식으로 5개의 그룹으로 분할했다. 이어서 모델 훈련을 위해 4개그룹을 선정하고, 나머지 그룹을 내부 검증에 사용했다. 이 과정은 내부 유효성 검사 그룹을 이동하며 5번 반복되었고, 이 5겹 교차검증을 기반으로 AI 모델을 완성했다. 그 뒤 마지막으로 분리된 테스트 데이터를

이용하여 AI 모델의 최종 성능을 평가했다.

그리고 우리가 가진 데이터는 사망한 환자 수 (90%)가 생존 환자 수 (10%) 보다 훨씬 많았기 때문에 synthetic minority Over-sampling Technique(SMOTE) with Tomek links[9] 방법을 사용해 생존 환자 데이터를 업샘플링 했고 이를 이용해 모델 훈련 시 사망한 환자 데이터에 대한 모델의 편향을 피하려고 시도했다.

3. 연구 결과

우선 우리는 XGBoost 모델을 이용해 특징 중요도 분석을 실시했다. 중요도 분석결과 XGBoost 모델에서 SMA가 가장 높은 중요도 값을 나타냈으며 당뇨병, H^2-SMA, 방사선치료, 연령, 항암화학요법, W-SMA, 근육량, H-SMA, 고혈압, BMI 순으로 특징 중요도 순위가 매겨진 것을 보여준다.

우리는 이 특징 중요도 순위를 사용하여 DNN(Deep neural network) 모델을 구축했다. 최종 모델은 Feature importance analysis 결과를 토대로 입력 계층의 개수를 1에서 11까지 늘려가며 가장 결과가 좋은 모델을 최종 모델로 채택했다. 최종 모델을 결정하기 위해 모델의 성능을 평가할 필요가 있다. 따라서 우리는 최종 모델의 성능을 평가할 기준으로 균형 정확도 (Balanced accuracy)와 AUROC(Area Under Receiver Operation Indicator)을 이용했다. 위의 기준을 가지고 채택한 최종 모델은 상위 10개의 feature를 사용한 4계층 DNN 모델이다.

최종적으로 독립된 테스트 데이터세트를 이용해 우리가 제안한 4계층 DNN을 검증한 결과는 민감도 75%, 특이도 78.94%, 정확도 78.35%, 균형 정확도 76.97%, AUROC 0.90의 결과를 보여준다. 우리의 기준인 균형 정확도를 보면 우리가 제시한 4계층 DNN이 머신 러닝 방법 중 가장 좋은 결과를 보여줬던 XGBoost와 비교해서 가장 높은 값을 제공하는 것을 알 수 있다. 해당 결과는 표 1에 정리되어 있다.

표 1. Testing data results

Model	민감도	특이도	정확도	균형 정확도	AUROC
DNN	0.75	0.7894	0.7857	0.7697	0.90
XGBoost	0.5	0.8684	0.8139	0.6842	0.67

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HV22C0233).

5.참고 문헌

[1] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians* (2019) 69(5):363-85

[2] Ho-Huynh A, Tran A, Bray G, Abbot S, Elston T, Gunnarsson R, et al. Factors Influencing Breast Cancer Outcomes in Australia: A Systematic Review. *European Journal of Cancer Care* (2019) 0(0):e13038. doi: 10.1111/ecc.13038.

[3] Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, et al. Measures of Outcome in Metastatic Breast Cancer: Insights from a Real-World Scenario. *The Oncologist* (2014) 19(6):608-15. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0002.

[4] Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time Trends of Overall Survival among Metastatic Breast Cancer Patients in the Real-Life Esme Cohort. *European journal of cancer* (2018) 96:17-24.

[5] Villasenor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, et al. Prevalence and Prognostic Effect of Sarcopenia in Breast Cancer Survivors: The Heal Study. *Journal of cancer survivorship : research and practice* (2012) 6(4):398-406. doi: 10.1007/s11764-012-0234-x.

[6] Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography with Survival in Patients with Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA oncology* (2018) 4(6):798-804. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0137.

[7] Song EJ, Lee CW, Jung SY, Kim BN, Lee KS, Lee S, et al. Prognostic Impact of Skeletal Muscle Volume Derived from Cross-Sectional Computed Tomography Images in Breast Cancer. *Breast cancer research and treatment* (2018) 172(2):425-36. doi: 10.1007/s10549-018-4915-7.

[8] Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, Deal AM, Popuri K, Yu H, et al. Beyond Sarcopenia: Characterization and Integration of Skeletal Muscle Quantity and Radiodensity in a Curable Breast Cancer Population. *The Breast Journal* (2018) 24(3):278-84. doi: 10.1111/tbj.12952.

[9] Batista GE, Prati RC, Monard MC. A Study of the Behavior of Several Methods for Balancing Machine Learning Training Data. *ACM SIGKDD explorations newsletter* (2004) 6(1):20-9.

P-135

인공지능을 활용한 외상 환자의 병원 내 사망률 예측

이진석[1*], 이승석[1]

경희대학교 생체의공학과[1]

In-hospital mortality prediction to trauma patients using artificial intelligence: Nationwide analysis in South Korea

Seungseok Lee[1], and Jinseok Lee[1*]

Department of Biomedical Engineering, College of Electronics and Information, Kyung Hee University, Korea

*gonasago@khu.ac.kr

Abstract

The aim of the study is to develop artificial intelligence (AI) algorithm based on a deep learning model to predict mortality in trauma patients. The performance of the conventional anatomic international classification of disease 10th edition injury severity score (ICISS) system and excess mortality ratio-adjusted injury severity score (EMR-ISS) system in predicting in-hospital mortality is still limited. In-hospital data of 7,664,443 patients registered in the Korean trauma data bank from 2016 to 2019 were enrolled. After excluding patients who do not meet the conditions, we included 778,111 patients, of which 764,351 (98.23%) survived and 13,760 (1.77%) deceased. We evaluated and compared the mortality prediction performances from machine learning models and deep neural network (DNN). The results show that the highest balanced accuracy (86.3%) was with DNN, followed by AdaBoost (85.2%), XGBoost (84.9%) and LightGBM (84.9%).

1. 연구 배경

외상성 부상은 환자의 중증도를 평가하고, 사망률을 예측하기 위해 오랫동안 연구되어 왔습니다. 이러한 부상의 심각도를 수치적으로 정량화하기 위해서 로지스틱 회귀(LR)와 같은 기존의 통계 도구를 기반으로 하여 해부학적 및 생리학적 요소를 사용하는 다양한 측정방법들이 만들어졌습니다 [1-5]. 1970년 이래로는, AIS(Abbreviated Injury Scale)라는 해부학 기반의 코딩 시스템을 통해 부상의 심각도를 표현했습니다.

외상의 중증도를 평가하기 위해 가장 널리 사용되는 모델은 부상 중증도 점수(Injury Severity Score, ISS)이며, 이는 가장 높은 AIS 점수 3개의 제곱의 합으로 표현됩니다 [2]. 비슷하게, 국제질병분류 10판(International Classification of Diseases 10th Edition, ICD-10)을 사용하여 만들어진 초과사망률 보정 상해 중증도 점수(Excess Mortality Ratio-adjusted Injury Severity Score, EMR-ISS)는 AIS 코드에 사용되는 6개 영역을 이용하여 부상의 심각도를 정량적으로 나타내며, ISS와 유사한 계산방법을 사용합니다[3-5]. 외상성 부상 환자의 사망률은 이러한 ISS와 EMR-ISS를 사용하여 계산된 점수를 기반으로 예측이 가능합니다.

최근에는 인공지능(AI) 기술이 다양한 의료 영역에 적용되어 환자의 사망 여부를 높은 정확도로 예측하고 있습니다 [6-8]. 그러나 외상분야에서는 아직 효과적인 AI 예측 모델이 확립되지 않았습니다. 따라서 본 연구는 기존의 방법인 ISS 및 EMR-ISS의 대안으로 사망률을 정확하게 예측할 수 있는 AI 모델을 개발하는 것을 목적으로 하였습니다.

이 연구에서는 합성곱 신경망(Convolutional Neural Networks, CNN)을 사용하여 환자의 사망률을 예측하는 심층 학습(Deep Learning) 모델을 개발했습니다. 모델의 성능을 평가하기 위해 기존의 중증도 평가 방법과 더불어 다른 기계 학습(Machine Learning) 알고리즘과 결과를 비교하였습니다. 데이터의 숫자가 생존자에게 편향되어 있기 때문에 균형 정확도(Balanced Accuracy)와 수신자 조작 특성 넓이(Area Under Receiver Operating Characteristics, AUROC)를 중점으로 보았습니다.

2.연구 방법

외상성 환자의 사망률 예측을 위한 AI 모델을 만들기 위해서 2016년부터 2019년까지 수집된 국가 응급 의료 정보망의 빅데이터를 기반으로 환자들의 데이터를 수집하였습니다. 실험을 위하여 총 7,664,443명의 환자를 수집했으며, 각 환자에는 사망률을 예측하기 위한 53개의 의료 기록이 있습니다. 저희는 모델 개발을 위해 그 중에서 (1) 입원 후 결과에서 전원, 탈원, 기타에 해당하는 환자 (2) 응급 치료 후 결과에서 귀가, 전원에 해당하는 환자 (3) 응급 치료 후 결과에서 사망한 환자 (4) 외상 진단 코드인 S 또는 T로 시작하는 진단 코드를 단 하나도 가지고 있지 않은 환자 총 4가지 조건에 해당하는 환자 데이터를 제외하였습니다. 그 결과 총 778,111명의 환자 데이터가 선택되어 AI 모델을 훈련하고 테스트하는데 사용되었습니다.

선택받은 환자들의 데이터들은 교육, 검증 및 테스트 데이터로 구성됩니다. 먼저 778,111명의 환자 데이터를 계층화된 방식으로 8:2의 비율로 훈련 및 테스트 데이터로 분할했습니다. 분할된 테스트 데이터들은 개발된 AI 모델의 독립적인 테스트에만 사용되었으며, 훈련 및 내부 검증에는 사용되지 않았습니다. 표 1은 훈련 및 테스트 데이터 세트를 요약하여 보여줍니다. 분할된 훈련 데이터들 (n=622,488)은 모델 학습시 과적합을 방지하기 위하여 5겹 교차 검증(5-fold cross validation)을 수행하였습니다. 훈련 데이터 세트는 먼저 무작위로 섞이고 계층화된 방식으로 5개의 동일한 그룹으로 나뉩니다. 그 후 모델 훈련에서 4개 그룹을 선택하고 나머지 그룹은 내부 검증에 사용했습니다. 이 과정을 내부 검증 그룹을 이동하며 총 5회 반복했습니다. 5겹 교차 검증을 기반으로 AI 모델을 완성했으며, 이렇게 완성된 AI 모델에 격리된 테스트 데이터를 사용하여 성능을 평가했습니다

데이터 구분	사망자 수	생존자 수	총원
훈련 데이터	11,007	611,481	622,488
테스트 데이터	2,753	152,870	155,623
총원	13,760	764,351	778,111

표 1. 훈련 및 테스트 데이터 세트의 통계 요약.

수집한 데이터는 생존 환자의 수(98%)가 사망 환자의 수(2%)보다 훨씬 높기 때문에 효율적인 모델 학습을 위해서 소수자 합성 오버샘플링 기법(Synthetic Minority Over-sampling Technique, SMOTE) 를 사용하여 생존자와 사망자 두 그룹의 수를 균형 있게 조정하였습니다.

사망률 예측을 위한 모델개발을 위하여 저희는 3가지 기계학습 알고리즘과 합성곱 신경망 기반의 심층 신경망 모델을 활용하였습니다.

기계학습의 경우 적응형 부스팅(adaptive boosting, Adaboost), 극한 기울기 부스팅(extreme gradient boosting, XGBoost) 및 가벼운 기울기 부스팅 기법(light gradient boosting machine, LightGBM)의 세 가지 다른 기계 학습 알고리즘에 데이터를 적용했습니다. 그런 다음 5겹 교차 검증을 사용하여 최상의 분류기를 찾았습니다.

최종적으로는 사망률 예측을 위한 심층 신경망 네트워크 기반의 AI 모델을 개발하기 위해 심층 신경망의 깊이나 너비와 같은 초매개변수(Hyperparameter)를 조정했습니다. 저희는 최대 5개의 은닉층을 만들었고, 각 신경망의 깊이를 이전 레이어 깊이와 동일하게 만들어 주었습니다. 마지막의 완전히 연결된(Fully-connected) 신경망에서는 외상 환자의 생존 확률을 제공하는 출력 레이어인 S자형(Sigmoid) 신경망이 연결되었습니다. 모델을 훈련할 때에는 학습률이 0.001이고 배치 크기가 32인 ADAM 최적화(Optimizer)와 이진 교차 엔트로피 비용 함수를 사용하였습니다..

3. 연구 결과

첫 번째 결과는 적응형 부스팅, 극한 기울기 부스팅, 가벼운 기울기 부스팅 기법 세 가지 다른 기계 학습 알고리즘에서 교차 검증입니다. 결과는 AdaBoost 모델이 외상 환자의 사망률 예측에 가장 적합한 분류기임을 보여줍니다. AdaBoost 모델은 다른 알고리즘보다 높은 0.8724의 정확도, 0.8724의 균형 정확도(Balanced Accuracy) 및 0.9534의 수신자 조작 특성 넓이(Area Under Receiver Operating Characteristics, AUROC)를 제공합니다.

그 뒤, 적응형 부스팅 기법을 기반으로 특징 중요도(Feature Importance) 분석을 수행했습니다. 분석 결과를 이용해서 우리는 수신자 조작 특성 넓이와 균형 정확도로 교차 검증 성능을 조사했습니다. 조사 결과, 일부 기능의 중요도가 0임을 나타냄에도 불구하고 모든 특징들이 입력 레이어에 사용될 때 수신자 조작 특성과 균형 정확도가 모두 가장 높은 값에 도달하는 것을 볼 수 있었습니다. 따라서 AI 모델의 모든 기능을 선택하여 민감도 90.7%, 특이도 87.4%, 정확도 87.6%, 균형 정확도 89%, 수신자 조작 특성 넓이 0.96을 산출했습니다. 격리된 테스트 데이터 세트(n=155,623) 를 사용하였을 때, 제안된 7계층 심층 신경망 네트워크는 민감도 87.7%, 특이도 84.4%, 정확도 87.6%, 균형 정확도 86%, 수신자 조작 특성 넓이 0.94를 보여주었습니다. 독립된 테스트 데이터셋을 사용하여 평가된 심층 신경망 모델의 예측 성능은 표 2에 요약되어 있습니다.

Model	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Balanced accuracy	AUC
7-layer DNN	0.869	0.856	0.868	0.863	0.940
AdaBoost	0.896	0.808	0.894	0.852	0.937
XGBoost	0.861	0.838	0.861	0.849	0.932
LightGBM	0.861	0.837	0.861	0.849	0.932
EMR-ISS	0.787	0.723	0.786	0.755	0.617

표 2. 테스트 데이터 세트를 적용한 모델들의 결과 요약.

DNN 모델은 기존의 통계적인 방법과는 다르게 각 입력 데이터에 다른 가중치를 할당할 수 있습니다. 따라서 기존의 ISS 시스템을 단편화하고 AI 방법을 사용함으로 각 AIS 점수에 대한 비선형성 및 가중치 문제를 극복했습니다. 이 연구에서는 입력 변수가 기계 학습 결과에 큰 영향을 미치기 때문에 예측 변수들과 특징들을 결정하는 것이 핵심 과제였습니다.

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HV22C0233).

5.참고 문헌

[1] Loftis, K. L., Price, J. & Gillich, P. J. Evolution of the abbreviated injury scale: 1990–2015. *Traffic injury prevention* 19, S109-S113 (2018).

[2] Baker, S. P., o'Neill, B., Haddon Jr, W. & Long, W. B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 14, 187-196 (1974)

[3] Osler T, Rutledge R, Deis J, Bedrick E. ICISS: an international classification of disease-9 based Injury Severity Score. J Trauma. 1996; 41:380–6

[4] Kim J, Shin SD, Im TH, Kug Jong Lee, Ko SB, Park JO, Ahn KO, Song KJ. Development and validation of the Excess Mortality Ratio-adjusted Injury Severity Score Using the International Classification of Diseases 10th Edition. Acad Emerg Med. 2009.

[5] Association for the Advancement of Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale 1990. Des Plaines, IL: Association for the Advancement of Automotive Medicine, 1990.

[6] Kuo, S. C. *et al.* Comparison of the new Exponential Injury Severity Score with the Injury Severity Score and the New Injury Severity Score in trauma patients: A cross-sectional study. *PLoS One* 12, e0187871 (2017).

[7] Kramer, C. F., Barancik, J. I. & Thode Jr, H. C. Improving the sensitivity and specificity of the abbreviated injury scale coding system. *Public Health Reports* 105, 334 (1990).

[8] Linn, S. The injury severity score—importance and uses. *Annals of epidemiology* **5**, 440-446 (1995)

P-136

웨어러블 시계를 통한 발작성 심방 세동 감지

이영빈[1], 이진석[1*]

경희대학교 생체의공학과[1]

Paroxysmal atrial fibrillation detection using a wearable watch

Yongbin Lee[1], Jinseok Lee[1*]

School of Biomedical Engineering, Kyunghee University, Korea

*gonasago@khu.ac.kr

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common persistent arrhythmia and is likely to cause stroke and damage to heart function in patients. Due to its high prevalence and associated risks, early detection of AF is an important objective for healthcare systems worldwide. Electrocardiogram(ECG) is the gold standard for detecting AF. However, ECG is not suitable for wearable watches because it measures the electrical activity of the heart using two or more electrode. In contrast, photoplethysmography (PPG) is suitable for wearable watches because it detects blood volume changes in the microvascular bed of tissue. However, PPG is not the gold standard for cardiovascular disease diagnosis. Thus, compromising the two devices, we proposed ECG/PPG device, which mainly measures PPG signals, and alarms when AF is detected. Subsequently, a subject measures ECG for the clinical confirm.

1. 연구 배경

심방 세동(AF)은 불규칙적인 심방 활동을 특징으로 하는 비정상적인 심장 박동이다. 심방 세동은 심전도(ECG)에서 30초 이상 지속되는 불규칙적인 리듬으로 인식되며 QRS-complex에서 식별가능한 P파가 없다. [1] 심방 세동의 유병률은 연령, 성별 및 인종에 따라 다르다. [2] 노인 인구에 특히 높으며 80세 이상에서는 10~17%에 이른다. [3] 뇌졸중 5건 중 1건은 심방 세동과 연관되며 심장 부정맥 입원의 3건중 1건은 심방 세동 관련 합병증으로 인한 것이다. 심방 세동은 사망 위험을 2배 증가시킨다. [4] 또한 전 세계적으로 고령화 인구로 인해 심방 세동 유병률이 현저하게 증가하고 있다. [5]

최근 발표된 여러 연구에서 스마트워치 대역의 심전도(ECG) 데이터가 심방 세동을 감지하는데 사용될 수 있음을 이미 입증하였다. [6], [7] 사용자가 시계 이외의 손으로 손목 밴드의 금속 센서를 터치해야 하는 현재 방법은 발작성 심방 세동을 감지하기 위한 최적의 접근방법이 아니다. 특히, 발작성 심방 세동은 보통 뚜렷한 증상이 없으며 단기 심전도로는 식별할 수 없다. [10] 따라서, 손목형 웨어러블 기반 심전도는 심방세동의 짧은 발작 증세를 찾기 어렵다. 그러나 스마트워치에 기록된 광전용적맥파 (PPG)는 데이터를 지속적으로 수집하도록 프로그래밍 할 수 있기 때문에 발작성 심방 세동 감지를 위한 이상적인 방법을 제공할 수 있다. 즉 광전용적맥파를 이용한 자동 심방 세동 감지 알고리즘 개발은 사회적 중요 성을 가진다. [8] 하지만, 현재 심방 세동의 진단은 주로 심전도를 기반으로 이루어진다. [9] 따라서, 본 연구에서는 ECG와 PPG를 모두 이용하되, 초기에는 PPG를 이용하여 심방세동을 탐지하며, 이후에 사용자에게 알람을 제공하여, ECG를 측정할 수 있게 한다. 측정된 ECG는 심장전문의가 최종적으로 심방세동을 진단할 수 있게 하기위한 데이터로 사용될 수 있도록 한다.

2.연구 방법

먼저 연구에 사용된 스마트워치는 다음과 같은 시스템으로 구성되어 개발하였다. 스마트워치 전면부에 사용되는 메인보드는 심전도(ECG), 관성 측정 장치 (IMU)가 포함되어 있다. 후면부에는 광전용적맥파(PPG)를 측정하기위한 3개의 LED와 3개의 광검출기(Photodiode)가 존재한다.

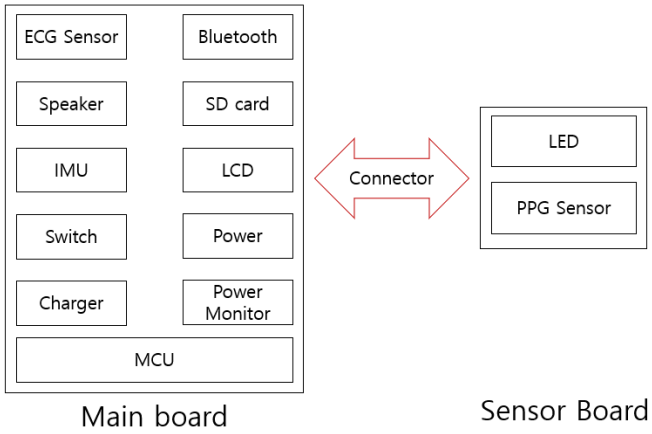


그림 1. 스마트워치 내부 구조

그림 1은 스마트워치 내부 구조를 보여준다. 우리는 STM32F413CG이라는 마이크로컨트롤러(MCU)를 사용하였다. 이는 데이터 수집을 위한 충분한 포트 수와 적절한 램(RAM) 크기를 보장해준다. ECG와 PPG 측정을 위해 MAX30003과 MAX86171칩을 사용해주었다. 두 칩은 18bits ADC, 512sps, 32개 데이터를 저장하는 버퍼를 가지고있다.

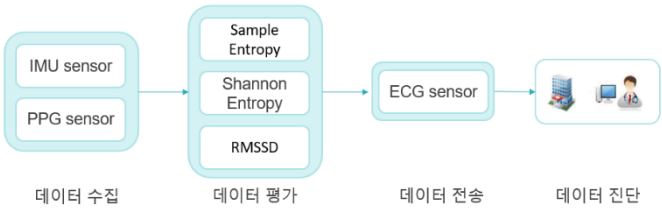
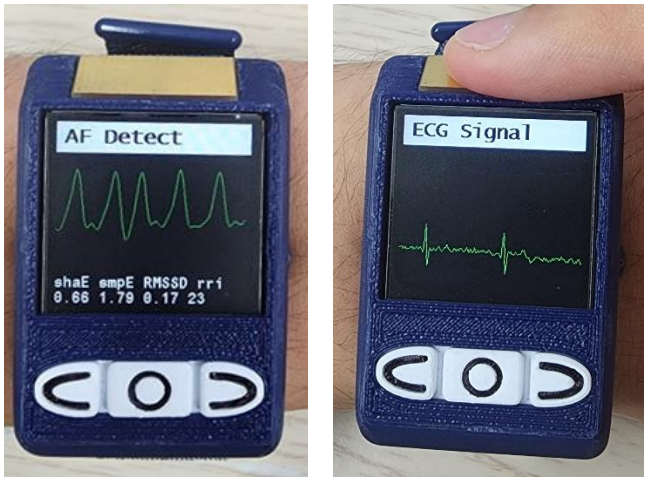


그림 2. 실시간 심방 세동을 검출하기 위한 시스템 개요

그림 2는 시스템 개요를 보여준다. 데이터 수집 단계에서 관성이 측정되지 않은 광전용적맥파 데이터를 수집한다. 해당 데이터는 0.5~4Hz의 FIR 필터를 사용해 신호를

정제하고 시간 영역에서 샘플 엔트로피, 샤넌 엔트로피, RMSSD(root mean square of successive difference)를 이용해 분석하여 심방 세동을 감지한다. 심방 세동이 감지되었으면 이후 30초간 ECG 데이터를 측정하여 병원으로 전송한다.



(a) (b)

그림 3. 웨어러블 시계에서 보여주는 심방 세동 감지 화면이다. (a) 샤넌 엔트로피, 샘플 엔트로피, RMSSD, 감지된 PPI 개수를 보여준다. (b) 심방 세동 검출 시 30초간 ECG 데이터를 저장한다.

그림 3은 스마트워치에서 보여주는 심방 세동 감지 화면이다. 먼저 광전용적맥파를 측정하여 심방 세동을 자동으로 관측하고 이후 심방 세동이 의심되는 신호가 측정되면 ECG 신호를 병원으로 전송한다. 해당 ECG 데이터는 먼저 스마트워치에서 스마트폰으로 블루투스를 이용해 전송되며 이후 스마트폰에서 서버로 전송한다.

3. 연구 결과

총 76명의 심방 세동 환자와 일반 사람으로 실험을 진행하였다. PPI는 16개씩 나누어 반복 진행하였다.

Data	RMSSD	Shannon Entropy	Sample Entropy
AF	0.370±0.091	0.682±0.055	2.103±0.449
Normal	0.128±0.108	0.430±0.092	0.553±0.277

테이블 1. AF 환자와 Normal 데이터

테이블 1은 해당 실험의 RMSSD, 샤넌 엔트로피, 샘플 엔트로피의 평균과 표준편차를 나타낸다. 우리는 해당 실험을 통해 RMSSD > 0.13 , Shannon Entropy > 0.76, Sample Entropy > 1.3의 역치 값을 도출해 낼 수 있었다.

	AF	Normal
AF	62	14
Normal	3	73

테이블 2. 알고리즘을 통한 AF와 Normal 구분

테이블 2는 해당 역치 값을 이용해 AF 환자와 일반 환자를 구분한 표이다. 이는 PPG만을 이용한 결과이며 ECG를 추가로 이용해 심방 세동을 감지하면 더 정확도가 증가할 것이다.

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HV22C0233).

5.참고 문헌

[1] Kirchhof, P.et al.“2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.” Eur. Heart J. 37, 2893 - 2963 (2016).
[2] Lane, D. A. & Lip, G. Y. H. “Stroke prevention in atrial fibrillation: can we do better?.” Nat. Rev. Cardiol. 13, 511-512 (2016).
[3] Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T. & Domenicucci, S. “Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective.” Clin, Epidemilol. 6, 213-220 (2014).
[4] Hollis. I. B., Reed, B. N., Rodgers, J. E., Cook, A.M. & Danelich, I. M. “Clinical update on the management of atrial fibrillation.” Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther. 33, 422-446 (2013).
[5] Singh, D. et al. “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation.” Circulation 129, 837-847 (2013).
[6] G. H. Tison et al.,”Passive Detection of Atrial Fibrillation Using a Commercially Available Smartwatch.” JAMA Cardiol, vol. 3, no. 5, pp. 409-416, May 2018.
[7] J. M. Bumgamer et al., “Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibraillation.” J. Am. Coll. Cardiol., vol. 71, no. 21, pp. 2381-2388, May 2018
[8] G. Boriani and L. Padeletti, “Management of atrial fibrillation in bradyarrhythmias,” Nature Rev. Cardiol., vol. 12, no. 6, pp. 337-349, Jun. 2015.
[9] J. Chovancik, Bulkova, M. Fiala, J. Gandalovicova, S. Kralovec, R. Neuwirth, H. Tolazova, O.Jiravsky, J. Brada, and J.Januska, “A comparison of two methods of long-term external ECG telemonitoring in patients after ablation for atrial fibrillation,” Vnitrni lekarstvi, vol. 58, no. 9,p. 633, 2012
[10] J. Lee, B. A. Reyes, D. D. Mcmanus, O. Mathias, and K. H. Chon, “Atrial fibrillation detection using a smart phone,” in Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., San Diego, CA, USA, Aug. 2012, pp. 1177-1180

P-137

딥러닝을 이용한 기침소리 기반의 코로나 진단 모델

김진아[1*], 이진석[1]

경희대학교 생체의공학과[1]

Cough Sound based Early Diagnosis of COVID-19 using Deep Learning Model

Jina Kim[1], Jinseok Lee[1*]

Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Korea

*gonasago@khu.ac.kr

Abstract

This paper presents a deep learning model that can classify COVID-19 patients through cough sounds. The cough sound data were selected from the Cambridge dataset which is crowed sourced data from the Cambridge COVID-19 sounds application. For the sound waveform, we extracted Mel-frequency cepstral coefficients (MFCCs), Mel-spectrogram image, zero vrossing rate (ZCR), and spectral roll-off (SR), spectral centroid (SC), and applied to two simple convolutional neural networks (CNNs). One network was trained by Mel-spectrogram and another one was trained by MFCCs, ZCR, SR, and SC. Results were derived by using the mean of two model's prediction probabilities: accuracy of 0.8027 and AUC of 0.7174.

1. 연구 배경

2020년에 나타난 코로나 바이러스는 전 세계를 팬데믹에 빠트렸다. 코로나 바이러스의 살상력과 전염력은 인류의 기본적인 생활 수칙을 바꾸었고 심지어는 문화생활을 즐기는 방식에도 영향을 주었다. 이렇듯 인간에게 큰 영향을 끼친 것에 비해 코로나 바이러스의 치료제나 예방접종의 효용성은 미미하다. 이는 질병의 증상에 대한 대중의 관심을 크게 증가시켰다. 증상 유무에 따라 자가 검진 키트, 신속 항원 검사 등을 통해 감염 여부를 스스로 확인하고 자가격리를 실시해야 하기 때문이다.

세계보건기구(WHO)가 발표한 자료에 따르면 COVID-19의 가장 흔한 증상은 발열, 기침, 피로, 그리고 미각이나 후각의 상실이다[1]. 코로나 바이러스는 호흡기 질환을 일으키는 바이러스이기 때문에 기침이 가장 중요한 증상이라고 한다. 또한 기침은 감기나 독감 등의 증상과 유사하기 때문에 감염자가 다른 질병의 증상과 혼동하기 쉽다. 즉, 기침은 가장 보편적이지만 위드 코로나(with Corona) 시대에서 가장 경계할 수밖에 없는 증상이다. 따라서 본 논문에서는 기침 증상을 가진 환자들의 기침 소리를 통해 코로나 감염 환자를 식별할 수 있는 인공지능 모델을 제안한다.

2. 연구 방법

연구에 사용된 데이터는 Cambridge 대학의 코로나 연구단에서 제작한 COVID-19 Sounds App을 통해 수집되었다.[2]. 해당 데이터는 참여자가 녹음한 기침 소리, 숨소리, 말하는 소리의 음성 파일과 함께 두통, 기침, 근육통 등의 증상과 코로나 확진 여부를 포함하고 있다. 또한 14일 이내 확진 판정을 받았는지, 14일 이전에 확진 판정을 받았는지도 세세히 분류하고 있다.

딥러닝 모델의 트레이닝 데이터를 가공하기 위해서 우리는 과거 병력, 흡연 여부, 인종, 성별과 관련 없이 기침과 마른기침의 증상을 가진 사람만을 선별하였다. 코로나 환자는 14일 이내에 PCR 검사를 통해 확진 판정을 받은 사람, 코로나에 걸리지 않은 사람은 PCR 검사를 통해 한 번도 확진 판정을 받은 적이 없는 사람으로 정의하였다.

음성 파일 형태의 데이터를 모델에 적용하기 위해 그림 1.처럼 전처리 과정을 거쳤다. 먼저 한 음성 파일에 여러 번의 기침이 녹음되어 있기 때문에 기침 분류기[3]를 통해 1회의 기침으로 분리한다. 그 뒤 특징 추출을 용이하게 하기 위해 1회의 기침을 동일한 길이로 일정하게 겹치도록 자른다. 이를 zero mean normalization 한 뒤 scaling 하여 진폭을 일정한 범위로 조정했다.

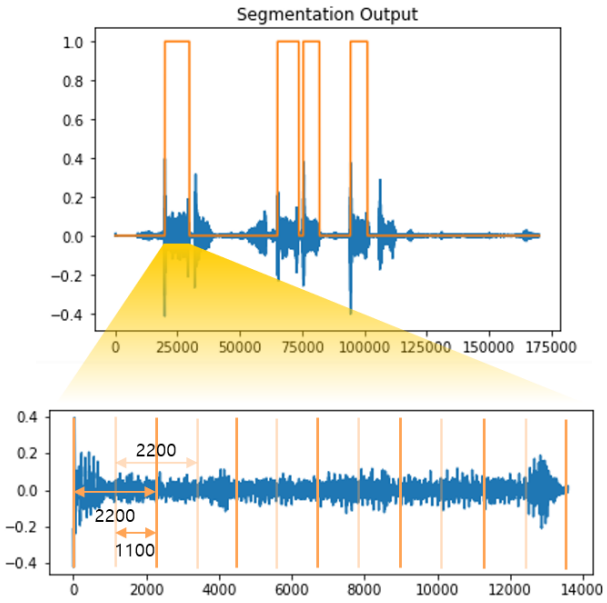


그림 1. 데이터 전처리 과정의 일부, 1개의 음성 파일에서 1회의 기침을 추출하고 일정한 길이로 자름

트레이닝 데이터를 만들기 위해 전처리 된 데이터에서 특징을 추출했다. 각 특징은 음성 데이터를 분석하는 데 보편적으로 사용되고 있는 것 중, 확진자의 데이터와 비확진자의 데이터가 차이를 보이는 것을 위주로 선별하였다[4]. 먼저 음성 데이터를 사람의 청각기관 특성을 반영해 스펙트럼으로 나타낸 Mel-spectrogram 이미지와 Mel-frequency cepstral coefficients (MFCCs)로 추출했다. 그리고 신호의 부호가 바뀌는 비율인 zero crossing rate (ZCR), 신호의 에너지가 낮은 신호에 얼마나 많이 집중되어 있는가를 보여주는 spectral roll-off (SR), 스펙트럼의 중심 값을 의미하는

spectral centroid (SC)를 구했다.

모델에 데이터를 적용하기 위해 train과 test 데이터를 8:2 비율로 나누고 train과 internal validation 데이터 역시 동일한 비율로 나누었다. 그림 2. 와 같이, 본 논문에서는 두 가지의 convolutional neural network (CNN) 모델을 사용하였다. 첫 번째 모델은 ResNet50의 구조를 가져와 사용하였으며, input data로는 Mel-spectrogram만이 사용되었다. 두 번째 모델의 경우 크게 4개의 convolution 레이어와 dense 레이어를 사용해 모델을 만들었고 input data로는 MFCCs, ZCR, SR, SC가 사용되었다. 두 모델 모두 Activation function으로는 'Relu', pooling 방식으로는 'Global average pooling'을 사용하였다. 결과를 양성과 음성 두 가지로 판단하는 이진 분류 방식을 사용하였기 때문에 출력층에서는 activation function으로 'sigmoid'를 사용했다. 또한 데이터의 수가 코로나에 걸리지 않은 사람 쪽으로 편향되어 있기 때문에 class weight을 데이터의 비율에 맞게 10:1로 조정해주었다. 각각 학습을 마친 뒤, 두 모델의 prediction 값을 평균 낸 것을 바탕으로 최종 진단을 내리도록 하였다.

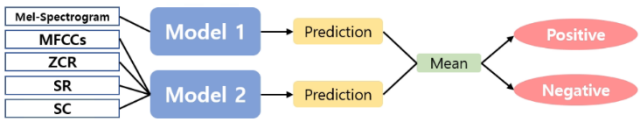


그림 2. 사용된 모델의 구조

3. 연구 결과 및 토의

Mel-Spectrogram을 사용해 학습한 첫 번째 모델은 0.6887의 accuracy, 0.6328의 ACU score를 보였다. MFCCs, ZCR, SR, SC를 사용해 학습한 두 번째 모델은 0.7301의 AUC score, 0.7999의 accuracy를 보였다. 이 두 모델의 prediction값을 평균을 통해 최종적으로 획득한 결과는 0.7106의 AUC score, 0.8002의 accuracy를 보였다. Accuracy는 다소 상승했으나, AUC score는 두 번째 모델에 비해 다소 떨어졌다. 원인은 sensitivity와 specificity에서 찾아볼 수 있었는데, 두 모델이 장점을 가지는 항목이 서로 달라 단순히 평균을 구하면 장점이 상쇄되었다. 특히 sensitivity가 매우 낮았다. 따라서 sensitivity의 성능이 더 좋았던 모델의 prediction에 더 가중치를 두었다. 그 결과 최종적으로 그림 3. 과 같은 ROC curve가 나타냈고 표 1. 과 같이 0.7174의 AUC score, 0.8027의 Accuracy가 나타났다.

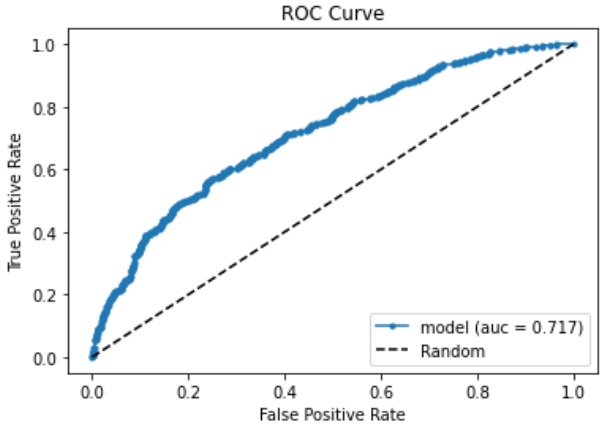


그림 3. 두 모델을 이용해 판단된 최종 결과의 ROC curve

결과적으로 보았을 때 해당 모델은 80%의 정확성을 보이나, 실제로 사용된다고 하면 sensitivity가 매우 낮아 맹점이 생긴다. 이는 사용된 두 모델의 sensitivity가 원체 떨어져 prediction의 가중치를 조절해도 효과가 미미했기 때문이다. 따라서 음성 분석에 사용되는 특징들 중, 코로나 확진자와 비확진자를 더 선명하게 구분하고 있는 것을 찾아 모델에 적용시키면서 개발한다면 sensitivity는 물론 더 좋은 F1 score와 AUROC를 가진 코로나 조기 진단 모델을 완성할 수 있을 것으로 기대된다.

표 1. 두 모델기반의 예측결과

AUC score	Accuracy	Sensitivity	Specificity
0.7174	0.8027	0.4009	0.8760

4. Acknowledgements

본 연구는 현대차 정몽구 재단 미래산업 인재로서 지원을 받아 일부 수행하였으며, 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HV22C0233).

5. 참고 문헌

[1] World Health Organization. (n.d.). *Coronavirus*. World Health Organization. Retrieved May 24, 2022. Retrieved from https://www.who.int/health-topics/coronaviruss#tab=tab_3

[2] COVID-19 Sounds App, University of Cambridge. https://www.covid-19-sounds.org/en/index.html

[3] Orlandic, L., Teijeiro, T. & Atienza, D. The COUGHVID crowdsourcing dataset, a corpus for the study of large-scale cough analysis algorithms. *Sci Data* **8,** 156 (2021). https://doi.org/10.1038/s41597-021-00937-4

[4] Marko Kos, Zdravko Kačič, and Damjan Vlaj. "Acoustic classification and segmentation using modified spectral roll-off and variance-based features", *Digital signal processing*, Volume 23, Issue 2, p659-674, 2013

P-138

멀티모달 신호 추출 특징 융합 네트워크를 이용한 대화 중 감정인식

김현, 김경환

연세대학교 의공학과

Emotion recognition during conversation using feature fusion network based on multimodal signals

H. Kim, K. H. Kim *

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, Korea

*khkim0604@yonsei.ac.kr

Abstract

Machine learning based regression models were devised and evaluated based on combined data from extracted information of multimodal signals such as sound, text, and physiological signals for emotion recognition. An accurate emotion recognition system which is robust to noise and achieves high generalization performance could be implemented by utilizing deep neural network for multimodal fusion. The feature fusion network was presented to predict arousal and valence which represents emotional states by combining features extracted from neural networks which are appropriate for each unimodal signal. From 5-fold cross validation, the proposed model has achieved maximum concordance correlation coefficients (CCC) of 0.7, 0.58 for predicting arousal and valence, respectively. This study reveals that the proposed machine learning based feature fusion network can achieve a higher level of CCC than other unimodal models.

1. 연구 배경

최근 딥러닝 등 기계학습의 비약적 발전에 힘입어 다양한 모달리티의 데이터를 결합하여 기계학습 기반 분류모델의 성능을 향상시키기 위한 시도가 활발히 이루어지고 있다. 단일데이터 기반 기계학습 대비 우수한 것으로 보고되는 새로운 멀티모달 알고리즘들이 수많이 제시되고 있으나 용어 불일치, 상이한 멀티모달 데이터 유형, 모델 구조 등으로 인해 직접적인 비교 및 일관적 결과 도출이 어려운 실정이다 [1]. 본 연구에서는 음성, 텍스트, 생리신호 등 멀티모달 신호로부터 추출된 정보를 융합하여 대화 중 감정상태를 예측하는 기계학습 기반 회귀모델을 설계 및 검증하고자 하였다. 이를 위해 공개된 한국어 멀티모달 감정데이터셋 2020(KEMDy20)을 이용하여 단일 신호 기반 모델과의 비교를 통해 멀티모달 특징융합 모델의 우수성을 확인하고, 제안한 특징융합 모델들의 감정 예측 정확도를 비교하여 최적의 특징융합 방법을 제시하였다.

2.연구 방법

2.1. 실험데이터 감정인식 모델 훈련 및 평가를 위해 KEMDy20 데이터셋을 사용하여 5 점 척도로 정량화된 각성도(Arousal) 및 긍/부정도(Valence) 점수를 예측하는 모델을 학습하였다 [2]. 총 13,462 개의 발화 세그먼트에 해당하는 데이터 샘플을 얻었다.

2.2. 단일데이터 가공 및 학습방법 본 연구에서 제안하는 음성 및 텍스트 데이터 기반 학습모델은 백본(Backbone)과 헤드(Head) 두 부분으로 구성된다. 백본은 유사한 데이터셋으로부터 사전 훈련된 모델을 이용하여 원시 데이터의 특징을 추출하는 역할을 하고, 헤드는 드롭아웃, 최대풀링, 완전연결층, 분류기로 구성되어 있다. 생리신호 데이터기반 모델은 기존의 사전 학습된 모델이 없어 헤드만으로 구성하였다. 각 모델의 출력층은 2 개의 노드로 구성되며, 출력 값이 각각 각성도 및 긍/부정도 점수에 대응하도록 학습을 수행하였다. 텍스트 데이터는 학습 모델의 백본으로 SKT Brain 팀에서 한국어 코퍼스로 사전 학습한 KoBERT 모델을 사용하였다. KoBERT 토크나이저를 이용하여 토큰화한 문장을 입력데이터로 하여 특징 추출 후 헤드를 학습하였다. 음성데이터는 16kHz 에서 8kHz 로 다운샘플링 후 발화 시점 이후 최대 길이를 8 초로 제한하였다. 학습 모델의 백본으로 원시 음성데이터를 입력으로 하며 53 개 국어로 사전 학습된 Facebook 의 wav2vec 2.0 모델을 사용하였다. 해당 모델을 통해 추출된 특징으로부터 헤드를 학습하였다. 생리신호 데이터는 Empatica E4 손목착용형 장치로부터 수집된 피부전기전도도, 심박 비트간 간격(IBI), 피부표면온도 신호를 사용하였으며 발화시작 시점 이전 20 초부터 이후 20 초에 해당하는 신호를 입력으로 하였다. 피부전기전도도 신호로부터 미분하여 얻은 피부전도반응, IBI 로부터 4-point 이동평균 후 z 점수 표준화한 심박수, 피부표면온도 신호로부터 40-point 이동평균 후 z 점수로 표준화한 신호를 입력으로 하였다. 학습모델 구조는 원시 파형을 입력으로 하는 컨볼루션 신경망 기반의 M5 모델을 이용하였다 [3]. 생리신호는 매우 적은 데이터셋을 기반으로 학습을 수행하므로 분류 성능을 높이기 위해 베이지안 최적화 기법을 이용하여 하이퍼파라미터를 튜닝하였다.

2.3. 멀티모달 특징융합 네트워크 학습방법

본 연구에서는 음성, 텍스트, 생리신호(피부전도반응, 표준화 심박수, 표준화 피부표면온도)로 구성된 멀티모달 데이터로부터 각성도 및 긍/부정도 점수를 예측하는 융합 네트워크를 제안하였다(**그림 1**). 각 단일신호 기반 학습된

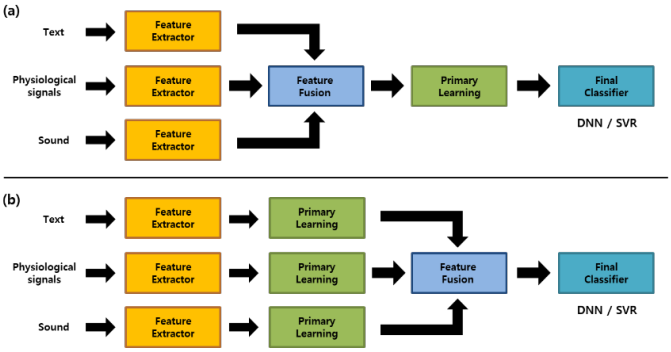


그림 1. 멀티모달 혼합모델 구조 (a) 초기융합(EF) 모델구조 (b) 후기융합(LF) 모델구조

모델로부터 마지막 출력층 이전 출력(64 노드)을 특징으로 추출하였으며, 이를 혼합하여 회귀 네트워크로 전파한다. 회귀 네트워크는 혼합순서(early fusion (EF, **그림 1.a**); 후기 late fusion (LF, **그림 1.b**)) 및 최종 분류기 유형(DNN; SVR)에 따라 4 가지 조합으로 구성된다.

회귀 네트워크의 학습부(Primary learning)는 완전연결층으로 구성된 신경망으로 구성되며, 학습 시 단일데이터 특징추출부의 가중치는 갱신하지 않는 동결방식으로 학습하였다. 최종분류기는 출력층이 2 개의 노드로 구성되며, SVR 은 추출된 특징을 혼합하여 생성된 특징벡터로부터 RBF 커널을 사용하여 각 각성도와 긍/부정도 점수를 예측한다.

2.4. 성능 평가방법

5-폴드 교차검증 기법을 적용하여 제안한 모델들의 감정인식 성능을 평가하였다. 전체 13,462 개 데이터 샘플 중 80%를 학습 데이터, 20%를 테스트 데이터로 구분하였다. 학습 에포크(epoch) 수는 500 이며 학습 데이터 샘플 중 10%를 검증 데이터로 구분하여 검증 데이터를 통해 손실함수 값이 최대 40 회까지 최소값으로 갱신되지 않으면 학습을 조기 종료하였다. 손실함수는 평균제곱오차(MSE)를 사용하였다. 성능 평가지표는 일치상관계수(CCC)를 사용하였다. CCC 는 두 변수의 일치성을 판정하는 측도로써 높은 값일수록 두 변수가 일치함을 의미한다 [4]. 각 각성도 및 긍/부정도에 대해 실제값과 예측값 간의 CCC 를 계산하였다.

3. 연구 결과

각 단일신호만을 이용하여 학습한 모델 및 멀티모달(MM) 특징융합 모델의 학습 시 성능을 비교하였다. 각 모델의 테스트 성능 평가 결과 각성도는 텍스트 0.28±0.03, 음성 0.47±0.05, 생리신호 0.16±0.02, EFDNN 0.48±0.03, LFDNN 0.61±0.03, EFSVR 0.65±0.06, LFSVR 0.64±0.06 를 보였으며, 긍/부정도는 텍스트 0.35±0.04, 음성 0.2±0.02, 생리신호 0.04±0.01, EFDNN 0.41±0.08, LFDNN 0.50±0.07, EFSVR 0.54±0.02, LFSVR 0.54±0.03 을 보였다(**그림 2**).

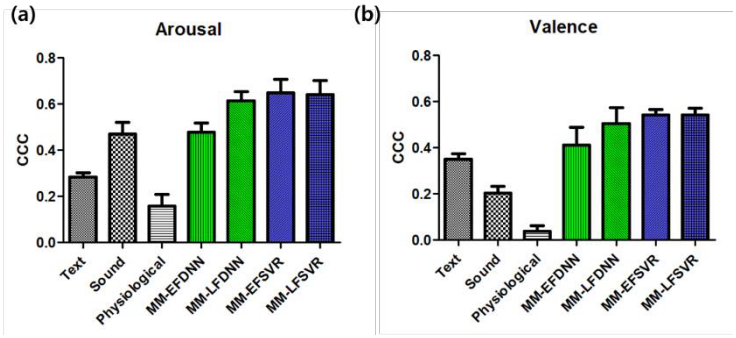


그림 2. 각 모델 별 테스트 CCC 성능비교 (a) Arousal 점수 에 대한 CCC 비교 (b) Valence 점수에 대한 CCC 비교 (회 색: 단일 모달리티 모델, 초록색: 멀티모달 초기 특징융합모 델, 파란색: 멀티모달 후기 특징융합 모델)

멀티모달 특징융합 네트워크는 단일신호만을 이용한 모델에 비해 각성도와 긍/부정도 모두 우수한 성능을 보였다. 이는 융합모델이 각 단일신호로부터 감정 정보를 표상하는 특징들을 잘 조합한 것으로 해석할 수 있다. 융합 모델 중 서포트벡터머신 회귀 네트워크(SVR)가 가장 높은 예측성능을 보였다. 이는 서포트벡터머신이 융합된 특징으로부터 전반적인 성능 향상을 유도할 수 있는 회귀 네트워크임을 시사한다. DNN 은 후기 특징융합 네트워크가 초기융합 대비 높은 분류성능을 보였다. 제안한 특징융합 모델이 각성도 및 긍/부정도 모두 높은 예측 정확도를 보임을 확인함으로써 우수성을 검증하였다. 선행연구 또한 음성 및 생리신호 기반 감정인식모델이 긍/부정도보다 각성도를 높은 정확도로 인식 (음성: Arousal 0.669, Valence 0.286; 생리신호: Arousal 0.154, Valence 0.052; 특징융합: Arousal 0.606, Valence 0.534)하였으며, 성능 수치도 유사하다는 점에서 본 연구결과와 일관되는 결과를 도출하였다 [5][6].

4. Acknowledgements

본 연구는 2022 년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (2022R1A6A3A13068868).

5.참고 문헌

1. W. C. S. Iv, R. Kapoor, and P. Ghosh, “Multimodal Classification: Current Landscape, Taxonomy and Future Directions,” *ACM Comput. Surv.*, 2022.

2. J. A. Russell, “A circumplex model of affect,” *J. Pers. Soc. Psychol.*, vol. 39, no. 6, pp. 1161–1178, 1980.

3. W. Dai, C. Dai, S. Qu, J. Li, and S. Das, “Very deep convolutional neural networks for raw waveforms,” *ICASSP, IEEE Int. Conf. Acoust. Speech Signal Process. - Proc.*, pp. 421–425, 2017. L. I. Lin, “A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility Author (s): Lawrence I-Kuei Lin Published by : International Biometric Society Stable URL : http://www.jstor.org/stable/2532051 REFERENCES Linked references are available on JSTOR for thi,” *Biomatrics*, vol. 45, no. 1, pp. 255–268, 1989.

4. P. Tzirakis, S. Zafeiriou, and B. W. Schuller, “End2You -- The Imperial Toolkit for Multimodal Profiling by End-toEnd Learning,” no. 2016, pp. 1–5, 2018.

5. J. D. S. Ortega, M. Senoussaoui, E. Granger, M. Pedersoli, P. Cardinal, and A. L. Koerich, “Multimodal Fusion with Deep Neural Networks for Audio-Video Emotion Recognition,” 2019.

P-139

수술 중 통증 평가를 위한 광용적맥파 특징 지표 분석

류가연[1], 석현석[2], 왕창원[3], 최병문[4], 최재문[4], 신항식[5*]

[1]울산대학교 아산융합의학원 의공학전공, [2]전남대학교 바이오메디컬공학협동과정, [3]서울아산병원 의공학연구소,

[4]울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학과, [5]울산대학교 의과대학 서울아산병원 융합의학과,

Photoplethysmogram Feature Analysis for Surgical Pain Assessment

Ga Yeon Ryu[1], Hyeon Seok Seok[2], Changwon Wang[3], Byung-Moon Choi[4], Jae Moon Choi[4], Hangsik Shin[5*]

[1] Department of Medical Science, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

[2]Department of Biomedical Engineering, Graduated School, Chonnam National University, Yeosu, Korea

[3]Department of Biomedical Engineering Research Center, Asan Medical Center, Seoul, Korea

[4]Departments of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

[5]Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

[*]hangsik.shin@amc.seoul.kr

Abstract

The purpose of this study is to explore significant intraoperative pain assessment index from photoplethysmogram (PPG). PPG waves were acquired for 2 minutes each before and after intubation and skin incision during surgery from 386 surgical patients, and 174 features reflecting the characteristics of the PPG waveform were extracted. Thereafter, the presence or absence of pain in each analysis interval was assessed according to the clinical pain assessment criteria, and consistent features with the result of clinical pain assessment were statistically derived. As a result, two features related to kurtosis of the PPG waveform were found to meet the clinical pain assessment criteria.

1. 서론

통증 정도는 경험하는 사람의 주관에 의해 평가되며 통증 완화 또한 그에 따라 이루어져야 한다. 하지만 수술 중 마취된 환자는 자발적 통증 표현이 불가능하므로 임상적 근거 및 전문의 경험을 토대로 진통제 투여 시점과 양을 결정한다. 이러한 방식은 진통제 투여에 있어 환자마다 다른 통증 감수성이나 생리적 특성을 정확히 반영한다고 할 수 없으므로 진통제 과소, 과다 투여 위험을 항상 가지고 있다 [1]. 따라서, 마취중인 환자에게 적절하게 진통제를 투여하기 위한 객관적 수술 중 통증 평가 기술이 계속 요구되고 있다.

수술 중 필수적으로 측정되는 생체신호인 광용적맥파는 심혈관 특성 및 자율신경계 변화 추정에 효과적인 것으로 알려져 있어 여러 통증 평가 연구에서 활용된다 [2]. 이전 연구에서는 다양한 광용적맥파 파형 지표를 통해 수술후 통증 평가 가능성을 확인하였으나 광용적맥파 파형은 통증 외 심리적, 정신적 상태에도 영향을 받을 수 있으므로 통증만에 의한 반응을 관찰하는데에는 한계를 가진다 [3].

본 연구는 광용적맥파로부터 유의한 수술중 통증 평가 지표를 탐색하는 것을 목표로 한다. 이를 위해 광용적맥파 파형 지표들을 수술 중 주요 통증 자극 전후로 비교하여 통증 반영 여부를 판단하고 전문의에 의한 임상적 통증 판정 기준에 가장 잘 부합하는 지표를 선정한다.

2.연구 방법

2.1. 데이터 및 전처리 과정

이 연구에서 사용된 광용적맥파는 정례 수술 환자에게서 수집되었으며 마취 시작 전 부터 수술 종료까지 끊김 없이 기록되었다. 광용적맥파는 GE Datex S/5 series monitor (GE Datex Ohmeda, Helsinki, Finland)를 사용하여 386명에게서 300Hz 표본화 주파수로 수집되었다. 광용적맥파 이외에도 수축기 혈압과 심박수, 임상에서 사용중인 수술통증 지표 중 하나인 SPI(surgical pleth index, GE Datex Ohmeda, Helsinki, Finland)가 함께 기록되었다. SPI는 통증을 0점(통증 없음)에서 100점(통증 최대)으로 점수화해 보여준다. 데이터는 서울아산병원 임상연구심의위원회 승인(No.: 2019-1422)을 받고 국제임상시험 등록 플랫폼(KCT0004442)에 등록된 임상시험을 통해 수집되었다.

데이터 분석 구간은 통증 유무를 명확히 구분하기 위해 대표적인 통증 자극인 기도 삽관, 피부 절개 전후 구간으로 설정하였으며 기도 삽관 전, 기도 삽관 후, 피부절개 전, 피부 절개 후 총 4개 분석구간마다 2분간의 신호를 분석에 사용하였다. 통증 여부에 대한 판단은 마취통증의학과 전문의에 의해 수행되었으며 통증 자극 이전 구간은 '통증 없음'으로, 통증 자극 후 분석구간은 최대 수축기 혈압이 통증 자극전보다 15 mmHg 이상 증가하거나 최대 심박수가 분당 90회 이상으로 증가하는 경우 '통증 있음'으로 판정하였다. 실제 분석에는 분석 구간의 신호가 누락되거나 잡음이 심해 육안으로 신호를 구분할 수 없는 경우를 제외하고 242명의 데이터가 사용되었다.

획득된 광용적맥파는 0.5-50 Hz 대역 FIR(finite impulse response) 필터를 통해 필터링 되었다. 이후, 적응형 임계값 검출 알고리즘[5]을 통해 맥동 시작점(pulse onset)을 검출하였고 미검출, 오검출된 박동 특징점은 숙련된 연구자가 수동 교정하였다. 모든 신호처리에는 Matlab R2022a (Mathworks, inc., MA, USA)를 사용하였다.

2.3. 특징 지표 추출

분석에 사용된 지표(표 1)는 기존 연구에서 개발된 지표를 참조하였다 [3]. 그림 1은 광용적맥파 파형의 기본적인 지표들을 보여준다. 사용된 지표들은 박동 간격, 진폭, 넓이, 너비, 기울기와 같은 기본지표와 박동간격이나 진폭의 개인차를 보정한 정규화 지표로 구성된다. 기본 지표나

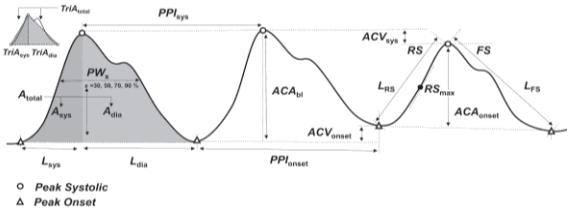


그림 1. 광용적맥파 주요 지표

표 1. 광용적맥파 파형 특성 기본 지표

Feature	Description
A_{total}	Area of a pulse
A_{sys}	Area of a systolic phase
A_{dia}	Area of a diastolic phase
$TriA_{total}$	Triangular area of a pulse
$TriA_{sys}$	Triangular area of a systolic phase
$TriA_{dia}$	Triangular area of a diastolic pulse
L_{sys}	Systolic length
L_{dia}	The length of diastolic
PPI_{sys}	Systolic peaks interval
PPI_{onset}	Diastolic peaks interval
PW_x	Pulse with at x% of maximum amplitude (x=30, 50, 70, 90)
ACA_{bl}	AC amplitude from baseline to systolic peak
ACA_{onset}	AC amplitude variation between adjacent onset peak
ACV_{sys}	AC amplitude variation between adjacent systolic peak
ACV_{onset}	AC variation of diastole
RS	Rising slope
FS	Falling slope
LRS	Rising slope length
LFS	Falling slope length
RS_{max}	Maximum rising slope
P_{skew}	Skewness of pulse
P_{kur}	Kurtosis of pulse

정규화 지표는 모든 박동 마다 추출되었으므로 한 분석 구간에 여러 값이 포함된다. 따라서 분석 구간별로 지표 별 대푯값 결정을 위해 최대, 최소, 중앙값을 계산하였다. 최종적으로 분석 구간 기준으로 (기본지표 25개 + 정규화 지표 33개)×3종 대푯값=총 174 개의 지표가 추출되었다.

2.4. 통계 분석

통증 자극에 따른 지표 변화를 확인하기 위해 통증 자극 전후 구간에서 추출된 지표 마다 독립 t-검정(independent *t*-test)를 사용하였다. 이후, 다중 비교 오류를 보정하기 위해 Bonferroni 교정하였으며 유의확률은 P<0.05/174 ≈0.287e-3을 사용하였다. SPI는 독립 t-검정을 사용하여 P<0.05 유의수준에서 검정되었다.

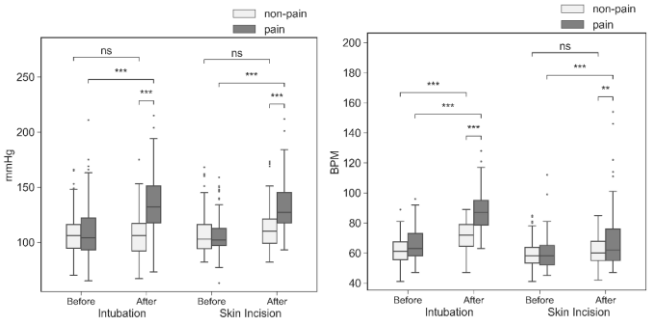
3. 연구 결과

그림 2는 심박수와 수축기 혈압의 통증 자극에 따른 상자도(boxplot)를 보여준다. 수축기 혈압(그림 2(a))의 경우 모든 통증 자극에 대해 '통증 없음' 군은 유의한 변화가 없었으나 '통증 있음' 군은 유의한 변화를 보였다. 하지만 심박수(그림 2(b))의 경우 '통증 없음' 군에서도 기도 삽관시 유의한 상승을 보였는데 이는 통증 자극에 따라 심박수가 증가하였으나 통증 판정 기준(분당 90회 이상)에 도달하지는 못하였기 때문으로 보인다.

광용적맥파 파형 지표 분석 결과에서는 첨도와 관련된 두 개 지표 median P_{kur} 와 max P_{kur} 에서 임상적 통증 판단 결과와 일치하는 양상이 확인 되었다. 그림3은 이 지표들의 상자도이다. 이 지표들의 경우 '통증 없음' 군은 통증자극 전후 유의한 차이를 보이지 않았으나, '통증 있음' 군은 통증자극 전후로 유의한 변화를 보였다. 반면 상용 수술 통증 평가 지표인 SPI는 '통증 없음' 군과 '통증 있음' 군 모두에서 통증 자극에 따라 유의미한 차이를 보이는 것으로 확인되어(그림4) 임상적으로 통증이 없다고 판단하는 경우까지 통증으로 판단하는 1종 오류 가능성을 보였다.

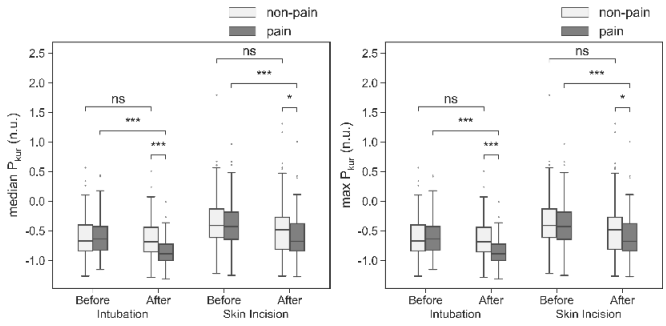
4. 결론

이 연구 결과는 임상에 빈번하게 적용되고 있는 상용 지표 SPI 보다 정확하게 임상적 판단 기준을 만족시킬 수 있는 새로운 광용적맥파 지표 발굴 가능성을 시사하고 있다. 발굴 지표의 임상 적용 가능성을 판단하기 위해서는 통증 분류 정확도에 대한 정량 평가, 통증 심각도 평가 가능성 확인, 실시간 통증 발생과 완화 추적 가능성 등에 대한 추가 연구가 요구 되며, 보다 다양한 환자군에 대한 검증을 통한 재현성의 확보 또한 주요하게 다루어질 필요가 있다.



(a) (b)

그림 2. 통증 자극 전후 생리 지표 변화. (a) 수축기 혈압, (b) 심박수. ***P<0.001, **P<0.01, nsP>0.5.



(a) (b)

그림 3. 임상적 통증 판정 기준에 부합되는 지표 변화. (a) median P_{kur} , (b) max P_{kur}.***P<0.575e-5(≈0.001/174), *P<0.287e-3 (≈0.05/174), nsP>0.287e-3 (≈0.05/174).

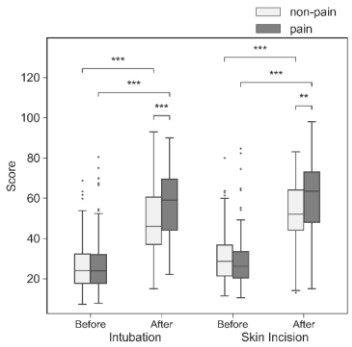


그림 4. 통증 자극에 따른 SPI 변화. ***P<0.001, **P<0.01.

5. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단 이공학개인기초연구사업(No. 2018R1D1A3B07046442), 중소기업기술정보진흥원 전략형창업과제 사업(No. G21S2962695)의 지원을 받아 수행하였음

6.참고 문헌

[1] M. Huiku, et al. "Assessment of surgical stress during general anaesthesia." *British journal of anaesthesia*, Vol 98, No.4, p.447-455, 2007.

[2] A. John, "Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement." *Physiological measurement*, Vol 28, No.3, R1, 2007.

[3] H. S. Seok, et al. "Postoperative pain assessment model based on pulse contour characteristics analysis." *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 2019, Vol 23, No.6, p2317-2324, 2019.

[4] H. S. Shin, C.K. Lee and M.H. Lee, "Adaptive threshold method for the peak detection of photoplethysmographic waveform." *Computers in biology and medicine*, Vol 39, No.12, p1145-1152, 2009.

P-140

전장 유전체 기반 심층 합성곱 신경망을 사용한 심방세동 식별

이재형 [1], 왕창원 [2], 석현석 [3], 권오석 [4], 박희남 [4], 신항식 [5*]

[1] 울산대학교 아산융합의학원 의공학전공, [2] 서울아산병원 의공학연구소, [3] 전남대학교 바이오메디컬공학협동과정

[4] 연세대학교 의과대학 연세의료원, [5] 울산대학교 의과대학 서울아산병원

GWAS-based Atrial Fibrillation Identification Using DCNN

Jaehyung Lee[1], Changwon Wang[2], Hyeon Seok Seok[3], Oh-Seok Kwon[4], Hui-Nam Pak[4], Hangsik Shin[5*]

[1]Department of Medical Science, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

[2]Biomedical Engineering Research Center, Asan Medical Center, Seoul, Korea

[3]Department of Biomedical Engineering, Graduated School, Chonnam National University, Yeosu, Korea

[4]Yonsei University College of Medicine, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

[5]Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

[*]hangsik.shin@amc.seoul.kr

Abstract

The aim of this study is to develop a convolutional neural network (CNN)-based whole genome analysis model that could improve the existing polygenic risk score-based genome analysis technology in identifying atrial fibrillation. We developed a deep CNN model to identify patients with atrial fibrillation using Korean Genome-wide association study (GWAS) data obtained from a group of 872 patients with atrial fibrillation and a group of 5,486 normal patients. atrial fibrillation identification. The area under receiver operating curve (AUROC) of developed model's was 0.87, which showed higher performance than the reported polygenic risk score based AUROC of 0.72-0.83 using same dataset.

1. 서론

심방세동은 세계 인구의 1.7% 정도에서 발병되는 가장 흔한 부정맥이며 허혈성 뇌졸중 등의 합병증 유발 원인으로 알려져 있다 [1]. 심방세동 유병율은 노화에 따라 증가하므로 인구 고령화에 따라 심방세동 환자는 지속적으로 늘어나는 추세이며 심방세동 유무를 평가하는 연구 또한 다각화 되고 있다. 특히, 심방세동의 유전적 요인이 확인된 이후 [2, 3], 전장 유전체 연구(GWAS, Genome Wide Association Study)를 기반으로 심방세동을 진단 예측하는 방법들이 시도되고 있다 [4].

GWAS 는 유전체 정보에 통계 분석법을 적용하여 질병 관련 단일 염기 다형성(SNP, single nucleotide polymorphism)을 찾는 연구로서 특정 질병과 관계된 유전적 변이를 간단하게 특정화 할 수 있고, 질병 위험도나 치료효과 예측에 효과적인 것으로 알려져 있다 [5, 6]. GWAS 를 기반으로 심방세동을 분석한 이전 연구들은 대부분 다유전자 위험점수(polygenic risk score, PRS)를 사용하여 심방세동 발병을 예측하고 있으나 편향 문제나 위험 대립 유전자(risk allele)의 가중치합을 통한 계산 방식의 유효성에 대한 문제가 여전히 제기되고 있어 새로운 모델을 통한 접근법이 필요한 상황이다 [7].

본 연구의 목표는 심방세동을 식별하는데 있어 기존 PRS 방식 유전체 분석 기술을 대체할 수 있는 인공지능 기반 전장 유전체 분석 모델을 개발하는 것이다. 이를 위해 심방세동 환자와 정상군에게서 획득한 유전체 정보를 분석하는 심층 합성곱 신경망을 개발 및 최적화하고 심방세동 식별 성능을 검증한다.

2. 방법

2.1 데이터

이 연구에서는 4 개의 독립적 코호트에서 획득한 총 6,358 명 유전체 데이터를 사용하였고, 이 중 심방세동 환자군은 한국 심방세동 네트워크 코호트 200 명, 연세대 세브란스병원 코호트 672 명, 총 872 명으로 정상군은 건강검진 대상자 코호트에서 3,700 명, 한국 다농촌 공동체 코호트에서 1,786 명, 총 5,486 명으로 구성되어 있다. 모든 데이터는 한국인으로부터 획득되었으며, 심방세동 환자군과 정상군의 나이 평균은 50.4 ± 7.4 세와 55.6 ± 8.6 세, 남성의 비율은 80.5%와 45.5% 이다. 유전체 데이터는 염색체 1 번에서 22 번까지, 총 531,766 개의 SNP 정보로 구성되어 있다. 모든 유전체 데이터는 Affymetrix Human SNP 6.0 GeneChip array (Affymetrix, Santa Clara, California, USA)을 이용하여 제조사에서 제시하는 방법에 따라 지노타이핑(genotyping) 하였다.

2.2 전처리

일반적인 유전자 부호화 방법을 사용하여 대립유전자 빈도가 작은 동형 접합은 2, 다른 하나의 동형 접합은 0, 이형 접합은 1, 결측치는 –1 로 부호화 하였다 [8]. 관련성이 높은 SNP 만을 추출하기 위해 GWAS 통계분석 방법 중 카이 제곱 검정을 적용하였고 GWAS 분석에 일반적으로 사용되는 유의수준 $P<0.005$ 로 유의한 SNP 을 선택하여 모델 개발 및 검증에 사용하였다. 심방세동 보유 여부에 대한 레이블은 0(정상 군), 1(심방세동 환자군)로 이진 레이블링하였다..

2.3 심층 합성곱 분류기 최적화

심방세동 식별 모델은 중첩되는 심층 합성곱 층과 완전 연결층으로 구성하였다. 심층 합성곱 층은 1 차원 합성곱-드롭아웃 층으로 구성하였고, 완전 연결 층은 1 개의 은닉층과 출력층으로 구성하였다. 하이퍼 파라미터 (hyper parameter)는 베이지안(Bayesian) 방법으로 최적화하였고 교차검증시 가장 좋은 정확도를 가질 때의 값을 최적 파라미터로 선정 하였다. 파라미터는 합성곱 층 수 3－9, 합성곱 층 필터 개수 4－256, 필터 크기 2－4, 드롭아웃(dropout)률 0.05－0.55, 완전 연결 층 노드 수 4－256, 배치 크기 8－32 의 범위에서 최적화하였다. 중첩되는 심층 합성곱 층은 모든 같은 구조 및 설정을 가지도록 하였다. 신경망 층 활성화 함수는 'ReLU'를, 출력층은 sigmoid 함수를 사용하였다.

2.4 평가 및 검증

모델 성능 평가 및 검증에는 5 겹 중첩 교차검증(nested 5-fold cross validation)을 사용하였고 각 겹마다 정상군-환자군 비율이 전체 데이터의 정상군-환자군 비율과 동일하게 데이터를 분배하였다. 각 겹에서 검증데이터는 훈련데이터의

20%가 임의 선택되도록 하였다. 교차검증 마다 정확도, 민감도, 특이도, 양성예측도, AUROC(area under the receiver operating characteristic curve)와 AUPRC(area under precision recall curve)를 확인하였다. 손실함수로는 이진 교차 엔트로피 함수를 사용하였다. 옵티마이저(optimizer)로는 Adam 을 사용하였으며, 학습률은 0.01 을 적용하였다. 학습은 1000 에포크(epoch) 동안 수행되었다. 모델 학습시 과적합을 방지하기 위해 검증 손실 값이 최소가 되는 에포크에서의 모델을 최적 모델로 사용하였다. 본 연구는 윈도우 10 에서 32GB 램, RTX2070 super 가 탑재된 환경에서 Python(3.9.12)-Keras(2.7.0) 라이브러리를 사용하였다.

3. 결과

중첩 교차 검증마다 카이제곱 검정에 의해 스크리닝 된 SNP 수는 3,182 – 3,632 개였고 평균 3,433 개의 SNP 이 입력데이터로 사용되었다. 모든 교차 검증에서 공통적으로 선택된 SNP 은 총 62 개이고 'rs11579055'과 같은 심방세동과 관련된 SNP 도 포함되었다 [9]. 최적화된 모델 (그림 1)의 합성곱 층 수는 3 층이며 모든 합성곱 층의 필터 개수와 크기는 각각 128 과 2, 드롭아웃률은 0.55 이다. 완전 연결 층 노드 수는 24, 배치 크기는 12 였다.

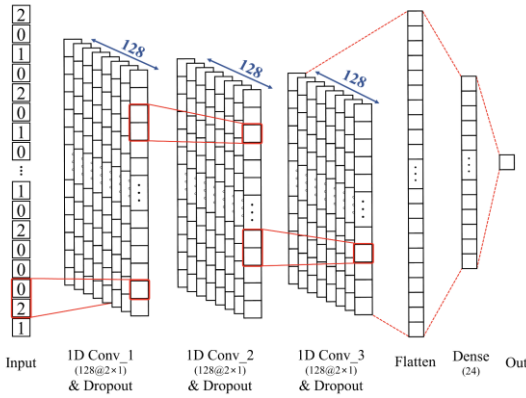


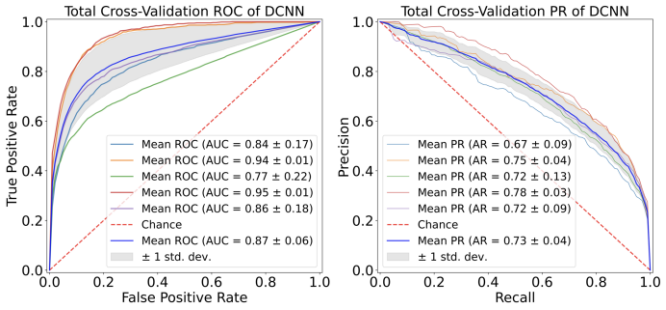
그림 1. 최적화된 심층 합성곱 신경망

테스트데이터 평균 성능은 정확도 90.4%, 민감도 41.6%, 특이도 98.2%, 양성예측도 69.1%, AUROC 0.87, AUPRC 0.73 였다 (표 1). 그림 2 는 중첩 교차 검증에 대한 ROC 곡선, PR 곡선 및 AUROC, AUPRC 값을 보여준다. 동일한 데이터셋을 사용한 이전 연구[10]에서 PRS 기반 0.72-0.83 AUROC 를 보인 것을 고려하면 제안 모델의 종합적인 심방세동 식별 성능이 더 뛰어난 것을 확인할 수 있다. 성능 지표 중 민감도는 다소 낮은 (<50%) 성능을 보였는데 이는 연구에 사용된 환자군(872 명) 대 정상군(5,486 명) 비율의 차이 및 입력 데이터 가짓수 (평균

표 1. 교차 검증에 따른 심방세동 식별 성능

Fold	AC (%)	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	AUROC	AUPRC
1	89.0	26.4	99.1	68.2	0.84	0.67
2	90.7	41.2	98.8	86.3	0.94	0.75
3	89.8	29.4	99.5	53.4	0.77	0.72
4	91.8	62.5	96.6	77.9	0.95	0.79
5	90.5	48.4	97.3	59.4	0.86	0.72
Mean	**90.4**	**41.6**	**98.2**	**69.1**	**0.87**	**0.73**
Std	1.1	14.7	1.3	13.4	0.07	0.04

AC: accuracy, SE: sensitivity, SP: specificity, PPV: positive predictivity value, AUROC: area under receiver operation characteristic curve, AUPRC: area under precision-recall curve



(a) (b)

그림 2. 모델 성능 곡선. (a) ROC (receiver operating characteristic) 곡선, (b) PR (precision-recall) 곡선

3,433 개) 대비 데이터 수 (6,358 개)가 상대적으로 충분하지 않은 것이 원인으로 판단된다.

4. 결론

전장유전체 기반 심방세동 식별에 있어 심층 합성곱 신경망 모델은 기존 PRS 대비 향상된 성능을 보일 수 있는 것으로 확인되었다. 전장유전체를 활용한 심방세동 식별 기술은 심방세동 발병을 조기 예측할 수 있다는 장점이 있으며, 환자 내원시 획득되는 환자의 현재 상태에 대한 임상정보들과 병행 사용하여 더욱 효과적인 심방세동 식별 및 예측이 가능할 것으로 판단된다. 따라서, 향후 연구에서는 전장유전체 정보와 더불어 진단, 검사를 통해 획득되는 임상 정보를 추가 활용하여 더울 고도화된 심방세동 식별 연구를 수행할 계획이다.

5. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단 이공학개인기초 연구사업 (2018R1D1A3B07046442), 중소기업기술정보진흥원 전략형창업과제 사업(G21S2962695), 한국보건산업진흥원 질병중심중개연구 사업 지원(HI21C0011)을 받아 수행된 연구임

6. 참고 문헌

[1] B. A. Steinberg, et al. "Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial." *European heart journal*, Vol 36, No.5, p.288-296, 2015.

[2] C. S. Fox, et al. "Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring." *The Journal of the American Medical Association*, Vol 291, No.23: p.2851-2855, 2004.

[3] I. E. Christophersen, et al. "Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, Vol 2, No.4, p.378-383, 2009.

[4] C. Roselli, et al. "Genetics of atrial fibrillation in 2020: GWAS, genome sequencing, polygenic risk, and beyond." *Circulation research*, Vol 127, No.1, p.21-33, 2020.

[5] A. CORVIN, et al. "Genome-wide association studies: a primer." *Psychological medicine*, Vol 40, No.7, p.1063-1077, 2010.

[6] C. Cao and J. Moult, "GWAS and drug targets." *BMC genomics*, Vol 15, No.4, p.1-14, 2014.

[7] A. C. J. W. Janssens, "Validity of polygenic risk scores: are we measuring what we think we are?." *Human molecular genetics*, Vol 28. No.R2, p.R143-R150, 2019.

[8] I. Stranden and O. F. Christensen, "Allele coding in genomic evaluation." *Genetics Selection Evolution*, Vol 43, No.1, p.1-11, 2011.

[9] J. Y. Lee, et al. "Korean atrial fibrillation network genome-wide association study for early-onset atrial fibrillation identifies novel susceptibility loci." *European heart journal*, Vol 38, No.34, p.2586-2594, 2017.

[10] O.S. Kwon, et al. "Genome-wide association study-based prediction of atrial fibrillation using artificial intelligence." *Open heart,* Vol 9, No.1, e001898, 2022.

P-141

합성곱 신경망 분류기의 비순차 입력데이터 효과크기에 따른 분류 성능 평가

왕창원[1] , 신항식[2*]

서울아산병원 의공학연구소[1]

울산대학교 의과대학 서울아산병원 융합의학과[2]

Evaluation of classification performance for the non-sequential input data of convolution neural network classifier according to the effect size

Changwon Wang[1] and Hangsik Shin[2*]

Biomedical Engineering Research Center, Asan Medical Center, South Korea

Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, South Korea

lovelyiu315@gmail.com, *hangsik.shin@gmail.com

Abstract

The purpose of this study is to evaluate a classification performance according to the effect size for non-sequential input data of convolution neural network. Two dataset (HUST-19, Wisconsin diagnostic breast cancer) was used in this study. The effect size (Cohen's *d*) for each data set was calculated to analyze the difference in classification performance according to the characteristics of non-sequential input data. Then, the effect of changes in the number of filters and kernel size on the classification performance of the CNN classifier was evaluated. As a results, in the dataset with many features with large effect sizes, the classification performance of the CNN classifier was higher regardless of the change in the number of filters and kernel size, and it was confirmed that the performance deviation was small.

1. 연구 배경

합성곱 신경망 (convolution neural network, CNN) 분류기는 입력 데이터 연결성을 잘 반영하는 분류기로, 생체신호와 같은 순차 데이터, 영상 데이터 뿐만 아니라 비순차 입력데이터에도 적용되고 있다 [1]. 하지만, 비순차 데이터를 입력으로 하는 경우는 데이터간 연결성이 없기 때문에, 합성곱 신경망의 장점이 반영되지 않을 수 있고 [2], 데이터 순서가 뒤바뀜에 따라 합성곱 결과가 달라질 수도 있다.

데이터의 특징을 설명할 수 있는 지표 중 효과크기(effect size)는 비교하고자 하는 그룹 간 평균 차이를 표준화 한 지표로서 두 집단의 차이를 반영하며 [3] 효과크기가 큰 경우 두 집단이 보다 명확히 구분 되는 것으로 해석할 수 있다. 이러한 효과 크기의 차이는 합성곱 연산과 같이 인접 데이터를 조합하여 결과를 도출하는 경우 데이터 뒤섞임에 따른 영향을 관찰하는데 유용하게 사용될 수 있다.

본 연구의 목표는 비순차 입력에 대한 합성곱 신경망의 적합성을 평가하는 것으로서 효과 크기가 다른 비순차 데이터셋에 대한 합성곱 신경망의 분류 성능과 임의 순서의 비순차 입력이 가해질 때 합성곱 신경망의 성능 안정성을 평가한다. 이 때, 합성곱 신경망의 구조나 설정에 따라 성능 및 안정성이 달라질 수 있으므로 다양한 필터 개수 및 커널 크기를 갖는 합성곱 분류 신경망 분류기 모델들을 개발하고 비교분석 하였다.

2.연구 방법

2.1. 데이터세트

본 연구에서는 COVID-19 임상 예후 예측을 위한 HUST-19 데이터 세트와 유방암 진단 정보를 담고 있는 Wisconsin diagnostic breast cancer (WDBC) 데이터세트를 사용하였다 [4-5]. HUST-19 데이터베이스는 총 114명(치료된 그룹 : 57 명, 사망한 그룹: 57 명)에게서 획득된 86개 검사 지표로 구성되어 있으며 WDBC 데이터베이스는 569명(정상: 212 명, 유방암: 357 명)에게서 추출된 30개 검사 지표로 구성되어 있다.

효과크기는 개별 검사 지표마다 계산되었으며 데이터베이스 별로 포함되어 있는 그룹간 지표의 평균 차이를 지표의 통합 표준편차로 나누어 계산하였다 (표 1). 데이터베이스 별 검사 지표들에 대한 효과 크기결과를 보면, HUST-19 데이터세트에서는 효과크기가 0.2보다 큰 검사 지표가 35개 (40.7%), 0.5보다 큰 검사 지표는 2개 (2.3%)로 나타났다. 반면, WDBC 데이터베이스의 검사 지표 중 효과 크기 0.2 이상은 9개 (30%), 0.5 이상은 6개(20%), 0.7 이상은 10개 (33.3%) 였다. WDBC 데이터베이스의 경우, 효과 크기 0.5 이상인 검사 지표는 전체 데이터의 53.3%였다.

<표 1. 데이터세트 정보>

	Database	
	HUST-19	WDBC
Number of records	114	569
Number of features	86	30
Feature type	Demography Laboratory test result	Demography Laboratory test result
Effect size (Cohen's *d*)		
Small (>0.2)	35 (40.7%)	9 (30%)
medium (>0.5)	2 (2.3%)	6 (20%)
Large (>0.8)	-	10 (33.3%)

2.2. 합성곱 신경망 분류기 개발 및 검증

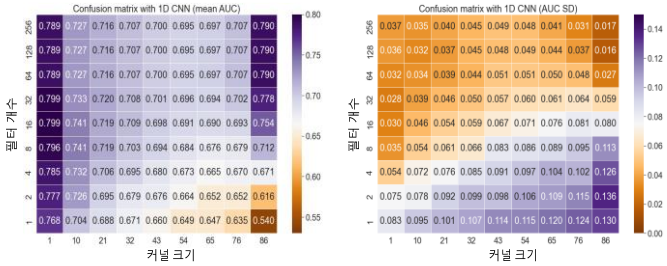
함성곱 신경망은 1차원 합성곱층, 완전 연결층, 출력층으로 구성하였다. 이 때 분류기의 성능은 필터 수 및 커널 크기에 영향을 받을 수 있으므로 필터 수는 1-256 개 (1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256)로, 커널 크기는 각 데이터 베이스에 포함된 검사 지표 수의 10-100% 크기 (10% 씩 증가)로 하는 다양한 합성곱 신경망 분류기 모델을 개발하였다. 완전연결층 노드 수는 512개, batch 크기는 10, epoch 크기는 300으로 설정하였다.

각 데이터베이스 마다 훈련 및 시험 데이터세트는 7 : 3 비율로 구성하였으며, 검증 데이터 세트는 훈련 데이터 세트의 30%를 임의로 선정하여 사용하였다.
모델은 비순차 입력데이터의 다양한 입력 형태를 가정하기 위해 순열검정을 통해 개발 및 검증 되었다. 순열 검정은 순서를 뒤섞은 입력 데이터를 사용해 모델을 개발하고 평가하는 방식으로 수행되었으며 입력데이터 순서에 따른 모델 성능 편차를 보여줄 수 있다. 순열 검정은 데이터베이스마다 1,000회 수행 되었으며, 각 회 마다 다양한 필터 수 및 커널 크기를 가지는 합성곱 신경망 분류기를 적용하여 성능을 평가 하였다. 분류기 성능 평가에는 AUC(Area under curve of receiver operation curve) 사용하였다. 본 연구에서는 python (ver. 3.9.7), tensorflow (ver. 2.7.0), keras (ver. 2.7.0)을 사용하여 모델 개발 및 성능 평가를 수행하였다.

3. 연구 결과

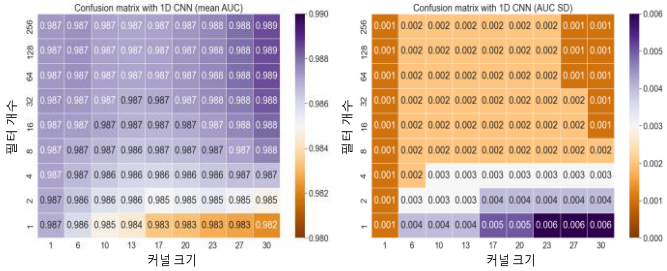
HUST-19 데이터베이스에서의 커널 및 필터 크기 차이에 따른 평균 AUC를 보면, 최소 0.540부터 최대 0.799사이의 평균 AUC를 갖는 것으로 나타났다. AUC 표준편차의 범위는, 최소 0.016에서 최대 0.136으로 나타났으며 성능 편차가 크게 나타났다(그림 1). WDBC 데이터베이스의 경우, 평균 AUC는 0.982-0.989 사이로 높은 분류 성능을 보였다. AUC 표준편차를 보면, 0.001에서 0.006으로 필터 개수 및 커널 크기에 상관없이 AUC 표준편차 차이가 작고 성능 편차가 심하지 않고 고른 경향을 보였다(그림 2).

효과크기에 따른 분류성능 결과를 종합해보면, 효과크기가 큰 특징이 많을 수록 평균 AUC가 높고 AUC 편차가 낮으며 높은 분류성능을 갖는 것으로 나타났다. 반대로, 효과크기가 큰 특징이 없는 경우, 비순차 입력 데이터에 대해 성능 편차가 크게 나타나는 것을 확인하였다. 이는 효과크기가 큰 특징이 많은 데이터를 합성곱 신경망 분류기에 입력 데이터로 사용할 경우, 이미 단일 특징만으로도 분류가 잘 되기 때문에 입력 데이터의 순서에 영향을 적게 받는 것으로 보인다.



(a) (b)

그림 1. HUST-19 데이터베이스의 (a) AUC 평균, (b) AUC 표준편차. HUST-19 데이터베이스 입력값 효과크기: 0-0.2 (57%), 0.2-0.5 (40.7%), 0.5-0.8 (2.3%), 0.8-1.0 (0%)



(a) (b)

그림 2. WDBC 데이터베이스의 (a) AUC 평균, (b) AUC 표준편차. WDBC 데이터베이스 입력값 효과크기: 0-0.2 (16.7%), 0.2-0.5 (30%), 0.5-0.8 (20%), 0.8-1.0 (33.3%)

필터 개수 및 커널 크기의 변화에 따른 성능 편차 결과를 보면, 두 데이터세트에서 공통적으로 필터 개수가 적고 커널의 크기가 클수록 평균 AUC가 낮은 경향을 보였으며, AUC 표준편차는 커지는 경향을 보였다. 필터 개수 및 커널 크기의 변화에 따라 합성 신경망 분류기의 성능 편차가 크게 나타나는 것을 확인하였다.
결과적으로, 비순차 입력 데이터의 그룹 간 효과크기가 큰 특징이 많을수록 필터 개수 및 커널 크기의 변화에 상관없이 합성곱 신경망 분류기의 분류 성능이 더 높게 나타났으며, 성능 편차가 적은 것을 확인하였다.

4. 결 론

본 연구의 결과는 합성곱 신경망 분류기에 비순차 입력데이터를 사용할 때 효과 크기 및 합성곱 신경망 구조에 따라 분류 성능이 편차를 가질 수 있음을 보였다. 이는 합성곱 신경망을 사용하여 비순차 데이터를 분석하는 경우 안정적인 성능 확보를 위해서는 입력 데이터의 특성 및 그에 적절한 합성곱 신경망 분류기 설계가 반드시 필요함을 의미한다. 향후 비순차 입력데이터 분석에 주로 사용되는 랜덤포레스트 분류기 등과의 성능 비교를 통해 비순차 입력데이터에 대한 합성곱 신경망 사용 적합성을 보다 면밀하게 검증 할 수 있을 것으로 기대된다.

5. Acknowledgements

이 연구는 2018년도 및 2021년도 정부(보건복지부), 2022년 정부(교육부)의 재원으로 한국보건산업진흥원 보건의료기술연구개발사업(No. HI18C2838, No. HI21C0011), 한국연구재단 기초연구사업(NRF-2018R1D1A3B07046442)의 지원을 받아 수행된 연구임.

5.참고 문헌

[1] C. Potes, S. Parvaneh, A. Rahman, B. Conroy "Ensemble of feature-based and deep learning-based classifiers for detection of abnormal heart sounds," *IEEE 2016 Computing in Cardiology Conference*, Vol. 43, p. 621-624, 2016

[2] C. Ivan "Convolutional Neural Networks on Randomized Data," *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops,* pp. 1-8, 2019

[3] F. S. Nahm "Understanding Effect Sizes," *Hanyang Med Rev,* Vol. 35, No. 1, pp. 1-8, 2015

[4] W. Ning et al. "Open resource of clinical data from patients with pneumonia for the prediction of COVID-19 outcomes via deep learning," *Nat Biomed Eng.,* Vol. 4, No. 2, pp. 1197-1207, 2020

[5] W.N. Street, W.H. Wolberg and O.L. Mangasarian "Nuclear feature extraction for breast tumor diagnosis," *IS&T/SPIE 1993 International Symposium on Electronic Imaging: Science and Technology*, Vol. 1905, pp. 861-870, 1993

P-142

심탄도를 이용한 CNN-LSTM 기반 수면단계 분류에 관한 연구

구기원[1,2], 정지성[2], 이보름[1*]

광주과학기술원 의생명공학과[1], 한국전자기술연구원[2]

A study on the classification of sleep stages based on CNN-LSTM using BCG

Giwon Ku[1,2], Ji-seong Jeong[2], Boreom Lee[1]*

Department of Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Korea

*leebr@gist.ac.kr

Abstract

Sleep stage classification has been used to prevent or measure chronic diseases, including cardiovascular disease, by measuring a person's sleep efficiency and sleep quality using brain waves. In general, sleep stage classification has been performed by a trained reader with various types of physiological sensor attached, which is time-consuming and inconvenient. To solve this problem, an automatic sleep stage classification algorithm using multiple indirect sensor data such as electrocardiogram, acceleration, and body temperature has been studied. However, in the case of the existing sleep stage classification algorithm, sleep stages have been classified by extracting only local representative features using multi-sensor data. In this paper, using only BCG(Ballistocardiogram), a study was conducted to classify sleep stages using an ensemble model based on CNN-LSTM to reflect sequential features as well as local representative features. As a result of the implementation of the proposed classification algorithm, the macro F1-score of the CNN-LSTM model was 0.82534. This study is a step towards classification of sleep stages using a single BCG signal.

1. 연구 배경

수면은 인체의 건강에 밀접한 연관이 있으며, 현대인들은 수면질에 점점 더 많은 관심을 가지고 있다. 실제 많은 연구자료가 수면과 심뇌혈관 질환과의 연관성을 나타내고 있다[1-3]. 수면의 질을 판단하는 표준검사방법으로 알려진 수면다원검사(Polysomnograpy, PSG)는 뇌파를 기반으로 수면단계를 판단하는 가장 정확하고 대표적인 방법이다[4]. 기존 수면다원검사의 고질적인 문제점은 안정적인 수면을 방해할 수 있는 많은 센서(EEG, EOG, EMG, PPG, etc.)를 신체에 부착해야 하며, 측정된 센서값을 기반으로 수면단계를 분류하기 위해 측정데이터의 특징과 수면단계 간 연관성을 파악할 수 있는 훈련된 판독가만 공인된 수면단계를 분류할 수 있다[5]. 이러한 작업은 사람이 직접 진행하기 때문에 시간 소모적인 작업이며, 판독가 개인의 주관성이 반영되는 부분이 존재한다. 일반적으로 8시간 수면 데이터 기준, 판독시간은 2시간정도 소요된다. 이러한 점은 일반 사용자들이 자신의 수면데이터를 파악하는데 어려움을 야기한다.

위와 같은 문제점을 해결하기 위해, 자동으로 수면단계를 분류하는 많은 연구가 진행되어 왔다[6-8]. 특히, 최근에는 뇌파를 사용하지 않고 스마트 워치[9], 반지[10], 패드[11], 배게[12] 등을 통해 측정된 가속도, 각속도, 심전도, 체온 등 간접적으로 측정된 다중 데이터를 기반으로 지엽적인 특징을 이용한 수면단계 분류연구가 진행되고 있다.

본 논문에서는 지엽적인 특징뿐만 아니라 연속적인 특징을 반영하기 위한 딥러닝 기반의 수면단계 분류 시스템을 제안한다. 침대에 설치된 매트타입의 센서를 통해 심탄도를 수집하였으며, 수집된 데이터는 서버로 전송되어 전처리 과정을 거쳐 수면단계를 분류하는데 사용된다. 수면단계 분류를 위한 딥러닝 네트워크로 CNN 기반의 모델과 CNN-LSTM 기반의 모델을 설계하였으며, 수면단계 분류 효율에 대한 비교실험을 진행하였다.

2.연구 방법

본 연구에서 제안하는 알고리즘은 [13]에서 제안한 단일채널 뇌파 기반의 수면단계 분류를 기반으로 수행한다. 제안된 시스템에서는 노이즈 제거와 정규화 작업을 포함하는 전처리 과정을 거쳐 30초 창을 기준으로 분할된 심탄도 신호를 이용하여 수면단계 분류를 수행한다. 수면단계에 해당하는 레이블 값을 학습시키기 위해 뇌파신호 기반의 수면분류 장비를 이용하여 지도학습을 수행하였으며, 수면단계를 3단계(AWAKE, REM, NREM)로 구분하였다. 본 연구에서는 CNN을 이용한 수면분류 모델과 CNN과 LSTM을 결합한 수면분류 모델을 대상으로 수면단계의 정확도(F1-Score)를 비교한다.

2.1 데이터 및 사전처리

수면 중 심탄도 신호에 대한 오픈 액세스 데이터가 없으므로, 알고리즘을 검증하기 위해 사용된 데이터셋은 30세에서 45세 사이의 5명의 지원자를 대상으로 36일(하루 평균 7시간 수면) 데이터를 취득하였다. 그림 1과 같이 수면단계에 대한 데이터 레이블링을 위해 뇌파기반의 수면분석 연구장비 Dreem[14]을 사용하였다.

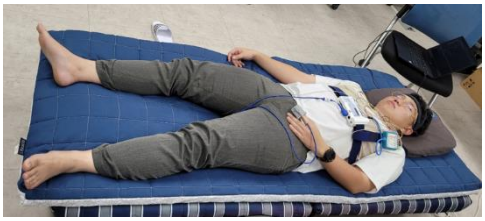


그림 1. 제안된 시스템(슬립매트)과 수면분석장비를 이용한 데이터 획득예시

본 연구에서 취득된 심탄도는 [15]에서 개발된 매트형태의 시스템을 사용하여 획득되었다. 전체 시스템 플로우차트는 그림 2와 같이 구성된다. [15]에서와 같이, 100Hz의 샘플링 주파수를 통해 획득한 데이터를 대상으로, 전처리 과정을 통해 0.05-50Hz 이외 주파수 대역을 필터링 하였다. 그리고 상관분석을 통해 최적의 채널을 선택하는 과정을 거쳐 심탄도 신호를 획득한다. 획득한 신호의 경우, 수면단계 분류 표준방법[16]에 따라 30초 기준으로 분리했으며, 정규화 과정을 거쳐 무선통신(WiFi, BLE, LTE)을 통해 서버로 전송되고, 서버에 내장된 분류모델을 통해 수면단계 (NREM/REM/AWAKE)를 분류한다. 총 29,060개의 샘플이 학습 및 검증에 사용되었으며, 3,425개의 샘플이 테스트에 사용되었다. 전체 수면시간 대비 깨어 있는 시간 비율을 계산하여 수면효율을 계산하고, 전체 시간대비 REM / NREM 시간 비율을 계산하여 수면점수를 산출한다.

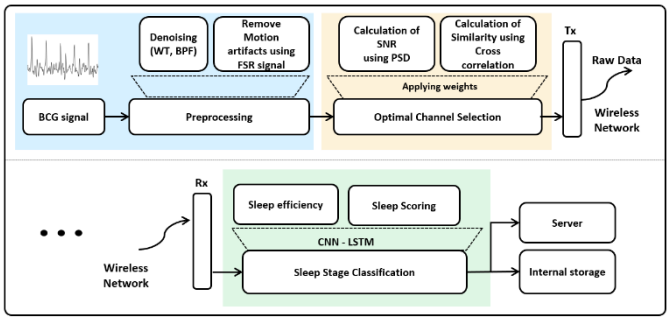


그림 2. 시스템 플로우차트

2.2 CNN-LSTM을 이용한 수면단계 분류

본 연구에서 제안하는 알고리즘은 기존의 CNN기반의 수면단계 분류에 LSTM 모델을 결합한 형태이다. LSTM을 결합한 이유는 실제 뇌파를 기반으로 수면단계를 판독할 때, 이전에 획득된 신호가 현재 수면단계 판독에 영향을 미치기 때문이다[16]. 따라서 시퀀스 정보를 활용하기 위해서 결합된 모델은 사용하였다.

구체적인 네크워크 구성은 그림 3과 같다. 그림 3의 왼쪽 (a)부분은 CNN기반의 네트워크 구조로 6개의 합성곱층(Convolution layer)과 2개의 최대풀링층, 학습과정에서 오버피팅을 피하기위한 2개의 드롭아웃층으로 구성하였다. 이 부분은 식(1)과 같이 30초 단위의 i번째 심탄도 신호(X_i) 로부터 수면단계에 해당하는 대표특징(V_i) 벡터를 추출하기 위해 구성하였다. w_{cnn}은 학습가능한 매개변수를 나타낸다.

$$V_i = CNN_{w_{cnn}}(X_i) \tag{1}$$

그림 3의 오른쪽 (b)부분은 LSTM기반의 네트워크 구조로 단일 LSTM 층과 1개의 드롭아웃층으로 구성하였다. 이 부분은 식(2)와 같이 CNN모델에서 출력된 특징벡터(V_i)를 가지고 이전 수면단계의 정보(h_{i-1}, c_{i-1})를 바탕으로 현재 가능성이 높은 수면단계를 추정하기 위해 사용되었다. h_i, c_i는 각각 은닉상태와 셀상태를 나타내는 벡터이며 초기값은 0으로 설정되었다. w_{lstm} 은 학습가능한 매개변수를 나타낸다. 소프트맥스 함수를 활성화 함수로 사용하여 각 수면단계(AWAKE, REM, NREM)에 대한 확률값을 최종출력단에서 출력하도록 구성하였다.

$$h_i, c_i = LSTM_{w_{lstm}}(h_{i-1}, c_{i-1}, V_i) \tag{2}$$

3. 연구 결과

BCG를 이용한 수면단계 분류 딥러닝 모델의 효율을 검증하기 위해 F1-Score 지표가 사용되었다. 표 1의

(a)에서와 같이, CNN 기반의 수면분류 모델의 경우, 0.76416의 정밀도, 0.80158의 재현율, 0.77526의 macro F1-
score 값을 나타냈으며, 표 1의 (b)에서와 같이 CNN-LSTM 기반의 수면분류 모델의 경우, 0.82433의 정밀도, 0.83063의 재현율, 0.82534의 macro F1-score 값을 나타냈다.

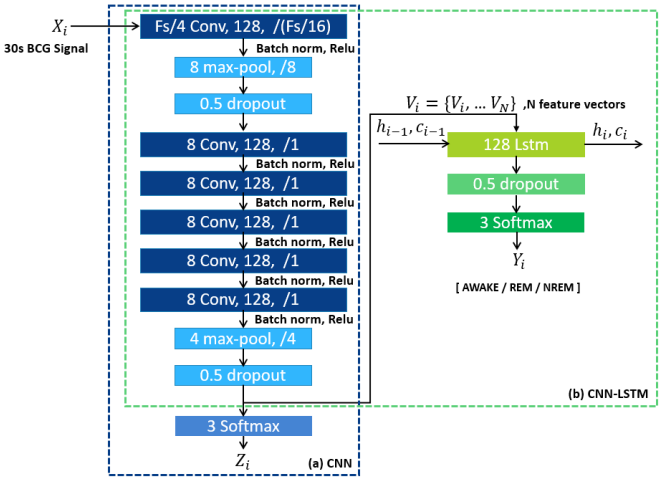


그림 3. 제안된 수면분류 모델 (a) CNN (b) CNN-LSTM

(a) CNN 모델을 이용한 수면단계 분류				
		Ground Truth		
		AWAKE	REM	NREM
분류 결과	AWAKE	724	85	134
	REM	2	929	174
	NREM	103	236	2163
(b) CNN-LSTM 모델을 이용한 수면단계 분류				
		Ground Truth		
		AWAKE	REM	NREM
분류 결과	AWAKE	971	107	295
	REM	6	780	304
	NREM	38	241	1862

표 1. 모델별 수면단계분류 성능평가(Confusion Matrix)

4. 결론

본 연구에서는 지도학습 기반의 심탄도를 이용한 수면단계 분류 모델에 대한 연구를 진행했다. 연구결과를 통해 이전 수면단계 정보를 반영하는 CNN-LSTM기반의 수면분류 모델이 CNN기반의 수면분류 모델보다 더 우수한 것을 확인할 수 있었다. 또한 이 연구결과는 기존에 간접적인 수면단계 분류 방법으로 많이 진행되어 왔던 심전도와 가속도를 함께 이용한 방법을 대체할 수 있을 것으로 기대된다. 향후 연구주제로써, 대규모의 피험자를 대상으로 알고리즘에 대한 성능평가와 수면 단계별 클래스 불균형을 보완하고자 한다.

5. Acknowledgements

본 연구는 2022년도 중소벤처기업부의 기술개발사업 지원에 의한 연구임.[S2974853]

6.참고 문헌

[1] COLLOP, Nancy. The effect of obstructive sleep apnea on chronic medical disorders. Cleveland Clinic journal of medicine, 2007, 74.1: 72.

[2] JU, Yo-El S.; LUCEY, Brendan P.; HOLTZMAN, David M. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. Nature Reviews Neurology, 2014, 10.2: 115-119.

[3] ROSENZWEIG, Ivana, et al. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. The Lancet Respiratory Medicine, 2015, 3.5: 404-414.

[4] BLOCH, Konrad E. Polysomnography: a systematic review. Technology and health care, 1997, 5.4: 285-305.

[5] MOSER, Doris, et al. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. Sleep, 2009, 32.2: 139-149.

[6] TANG, Minfang, et al. Deep adaptation network for subject-specific sleep stage classification based on a single-lead ECG. Biomedical Signal Processing and Control, 2022, 75: 103548.

[7] WANG, Zhao, et al. Development and Validation of Algorithms for Sleep Stage Classification and Sleep Apnea/Hypopnea Event Detection Using a Medical-Grade Wearable Physiological Monitoring System. In: International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare. Springer, Cham, 2022. p. 166-185.

[8] UTOMO, Oei Kurniawan, et al. Automatic sleep stage classification using weighted ELM and PSO on imbalanced data from single lead ECG. Procedia Computer Science, 2019, 157: 321-328.

[9] DE LA CAL, Enrique A., et al. Smartwatch Sleep-Tracking Services Precision Evaluation Using Supervised Domain Adaptation. In: International Conference on Hybrid Artificial Intelligence Systems. Springer, Cham, 2022. p. 14-26.

[10] ALTINI, Marco; KINNUNEN, Hannu. The promise of sleep: A multi-sensor approach for accurate sleep stage detection using the oura ring. Sensors, 2021, 21.13: 4302.

[11] NAM, Yunyoung; KIM, Yeesock; LEE, Jinseok. Sleep monitoring based on a tri-axial accelerometer and a pressure sensor. Sensors, 2016, 16.5: 750.

[12] LI, Xiang, et al. Novel type of unperturbed sleep monitoring scheme under pillow based on hidden Markov model. Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi= Journal of biomedical engineering= Shengwu yixue gongchengxue zazhi, 2018, 35.2: 280-289.

[13] SUPRATAK, Akara, et al. DeepSleepNet: A model for automatic sleep stage scoring based on raw single-channel EEG. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2017, 25.11: 1998-2008.

[14] DREEM Headband (https://dreem.com)

[15] YANG, Chulseung, et al. Improving the Accuracy of Biosignal Analysis Using BCG by Applying a Signal-to-Noise Ratio and Similarity-Based Channel Selection Algorithm. Journal of Electrical Engineering & Technology,

2021, 16.2: 1043-1050.
[16] AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, et al. Manual for the scoring of sleep and associated events. American Academy of Sleep Medicine, 2007.

P-143

연속혈당측정에서의 딥러닝 기반 음식 섭취 포착 모델

임민혁[1,2*], 전병준[3], 최동현[4], 박성우[3], 백창훈[1], 김성완[1,2,3,4+]

서울대학교병원 융합의학과[1], 서울대학교 의용생체공학연구소[2], 서울대학교 바이오엔지니어링 협동과정[3],
서울대학교 의과대학 의공학교실[4]

A deep learning-based food intake detection model for continuous glucose monitoring

Min Hyuk Lim[1,2*], Byoungjun Jeon[3], Dong Hyun Choi[4], Sungwoo Park[3], Changhoon Baek[1], Sungwan Kim[1,2,3,4]

[1]Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Republic of Korea

[2]Institute of Medical and Biological Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

[3]Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University, Republic of Korea

[4]Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

[*]minhyuk@snu.ac.kr and [+]sungwan@snu.ac.kr

Abstract

Food intake information is important for the management of diabetic patients because the absorption of meals induces an increase in blood glucose levels. To design a closed-loop system for an artificial pancreas, detection of food intake is essential because the automatic controller can deal with increasing trends of glucose levels through the injection of insulin bolus to compensate for the effect of a meal. We propose a transformer-based food intake detection model to output the continuous label from zero to one which indicates whether food intake occurs in a certain range of past time. The model showed that over 0.8 in the area under the receiver operating characteristic curve for food intake detection.

1. 연구 배경

연속혈당측정은 제1형과 제2형 당뇨환자의 혈당 관리에 있어서 주기적인 측정을 바탕으로 인공췌장 기술에 통합될 수 있는 중요한 요소이다. 다만 연속혈당측정 자체는 사용자의 음식 섭취 정보를 입력하거나 측정하지 못하므로, 이를 보완할 수 있는 기술 요소가 필요[1]하다. 예를 들어 사용자가 자신의 음식 섭취에 대해서 입력하지 않거나 부정확하게 입력을 하더라도, 혈당의 조절을 위해서는 모델을 바탕으로 1) 음식을 섭취하였는지 2) 섭취된 음식의 양이 어느 수준인지 파악하는 것이 중요할 것이다.

음식 섭취에 대한 정보를 사용자가 입력하지 않고도 모델이 스스로 파악하기 위해서, 여러 모델들이 제안되었고 [2, 3] 구체적으로는 상태 공간 모형 (State-space model), 머신러닝 모델, 신경망 (Neural network)와 같은 다양한 방법론이 활용되었다. 본 연구에서는 최근 자연어 처리 및 시계열 분야에서 다양한 응용사례를 통해 주목받고 있는 트랜스포머 (Transformer) 모델을 이용하여 음식 섭취에 대한 포착을 수행하며, 이를 통해 앞으로의 활용가능성을 모색하고자 한다.

2.연구 방법

10명의 성인과 10명의 청소년으로 구성된 가상환자 집단을 대상으로 하여, 기존에 연구되었던 제어기[4]를 혈당 조절이 이루어졌다고 하였을 때, 기록된 데이터를 바탕으로 현재 측정 시점으로부터 과거의 특정 시점 사이에 음식이 섭취되었는지 판단하기 위한 모델을 구성한다.

이 때 당뇨 환자에 대한 혈당 제어기를 임상 시험 전에 미리 테스트해볼 수 있도록, 동물 실험을 대체할 수 있는 형태로서 미국 FDA의 승인을 받은 시뮬레이터가 존재하며, 해당 시뮬레이터를 바탕으로 제어기가 혈당 조절을 수행하였을 때의 데이터를 이용하는 것이다.

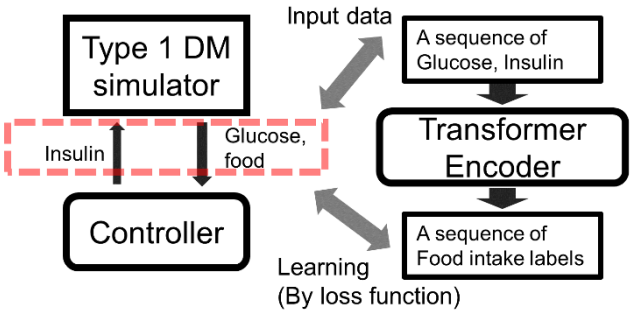


그림 1. 본 연구의 전체적인 구조도.

가상환자를 모사할 수 있는 제1형 당뇨병 (Type 1 diabetes mellitus) 시뮬레이터를 바탕으로 혈당, 인슐린, 음식 섭취의 정보를 파악한 상태에서, 트랜스포머의 인코더 (Encoder) 모델을 활용하여 혈당과 인슐린 주입의 시계열 데이터를 입력하면 현재 시점으로부터 과거 특정 시점까지의 음식 섭취 여부에 대한 정도가 시계열로서 출력된다.

실제 기록된 음식 섭취에 관한 정보와 모델이 혈당 및 인슐린 주입 수치를 통해 유추한 음식 섭취 예상 시점을 비교하여, 이를 이진 교차 엔트로피 (Binary cross entropy) 손실함수를 통해 모델을 학습한다.

모델의 성능은 Area under the Receiver Operating Characteristic curve (AUROC)를 통해 측정하였다. 구체적인 연구를 위한 구체적인 실행 플랫폼으로는 파이썬(Python) 3.8.12 버전과 딥러닝에 특화된 파이토치(Pytorch) 1.12.1 버전을 사용하였다.

3. 연구 결과

제어 기법을 활용하여 가상환자 20명을 대상으로 한 기존 연구[4]의 시뮬레이션 데이터를 바탕으로 실험을 수행하였다. 모델 학습 후 AUROC는 평균적으로 0.8 이상의 성능을 보였다.

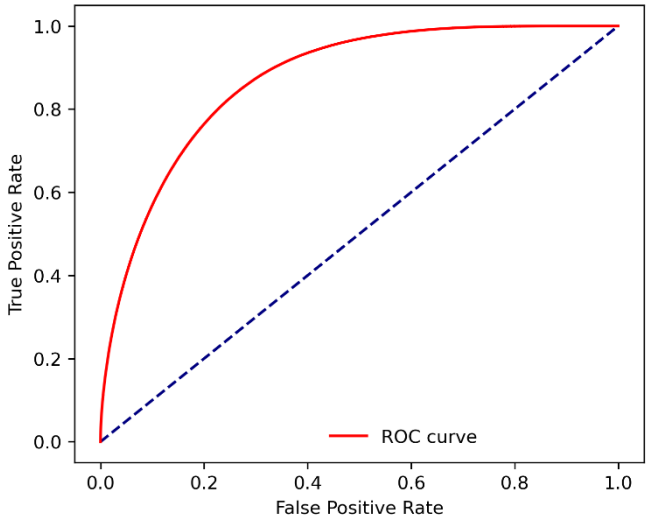
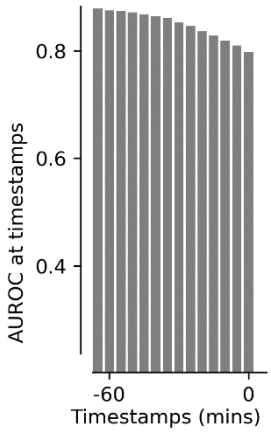


그림 2. 학습된 음식섭취 포착 모델의 평균 AUROC 성능



또한 각 과거 시점에 따라서, 현재 시점에서 특정 과거 시점 사이에 음식 섭취가 있었을 것에 대해 각 시점 별 AUROC를 살펴보았다.

현재 시점을 기준으로 하여 과거 시점으로 멀어지게 될수록 (과거의 정보를 많이 포함하게 될수록) AUROC는 0.8 정도를 기준으로 계속 증가하는 추세를 보였다.

그림 3. 과거 시점에 따른 AUROC 변화 양상

이를 통해 해당 연구에서는, 딥러닝 구조 - 그 중에서도 트랜스포머 인코더를 활용한 모델에 있어서 음식 섭취 시점에 대한 포착 작업을 충분히 잘 수행할 수 있음을 확인하였다.

향후에는 짧은 시간 안에서 음식 섭취에 대한 포착 능력을 향상시킬 수 있는 다양한 기법을 추가적으로 고려해야할 것이며, 또한 섭취된 음식의 양을 추정할 수 있는 모델을 통해 식후 혈당을 조절하기 위한 인슐린 주입 알고리즘과의 통합을 할 필요가 있다. 본 연구를 통해 음식 섭취 포착을 위한 모델 및 인공 췌장에 대한 응용가능성이 높아지기를 기대한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 서울대학교/서울대학교병원 융복합 연구과제 (기초-병원법인임상 협동연구) 및 보건복지부의 재원으로 감염병의료안전강화기술개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호: HG22C0020).

5.참고 문헌

[1] E. Dassau, B. W. Bequette, B. A. Buckingham, and F. J. Doyle, III, "Detection of a Meal Using Continuous Glucose Monitoring: Implications for an artificial β-cell," Diabetes Care, vol. 31, no. 2, pp. 295-300, 2008.

[2] J. Xie and Q. Wang, "A Variable State Dimension Approach to Meal Detection and Meal Size Estimation: In Silico Evaluation Through Basal-Bolus Insulin Therapy for Type 1 Diabetes," in IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 64, no. 6, pp. 1249-1260, June 2017, doi: 10.1109/TBME.2016.2599073.

[3] M. Farooq, J. M. Fontana, A. F. Boateng, M. A. Mccrory and E. Sazonov, "A Comparative Study of Food Intake Detection Using Artificial Neural Network and Support Vector Machine," 2013 12th International Conference on Machine Learning and Applications, 2013, pp. 153-153, doi: 10.1109/ICMLA.2013.33.

[4] M. H. Lim, W. H. Lee, B. Jeon and S. Kim, "A Blood Glucose Control Framework Based on Reinforcement Learning With Safety and Interpretability: In Silico Validation," in IEEE Access, vol. 9, pp. 105756-105775, 2021, doi: 10.1109/ACCESS.2021.3100007.

P-144

심음 청진을 위한 딥러닝 기반 하드웨어-소프트웨어 인터페이스 구축

김도경[1] ,서영주[1], 진희정[1], 최태성[1] 서민호*[1]
부산대학교 정보의생명공학대학 의생명융합공학부[1]

Construction of Hardware-Software Interface Based on Deep-Learning for Heart Sound Diagnosis

Do Kyeong Kim[1], Yeong-Joo Suh[1], Hee Jeong Jin[1], Tae Seong Choe[1], Min-Ho Seo*[1]
Biomedical Convergence Engineering, Pusan National University, Korea
*mhseo@pusan.ac.kr

Abstract

Auscultation is the most basic and essential diagnostic method in medical care, because it enables to diagnosis various diseases including heart-diseases in early stage. However, the conventional auscultation, which can be done with one-time measurement by professional medical doctors, is not suitable to objective and accumulative monitoring of the heart sounds. To address this issue, digital stethoscopes have been developed, but this method is not easy to be performed by patient-self. Moreover, as the needs for telemedicine is emphasized because of patients who have difficulty with visiting care or need continuous care, there is no solution that provides smart digital healthcare services. Here, we introduce a novel and comfortable digital auscultation system. By developing a mobile hardware, based on a commercial microphone (MIC) and microcontroller unit (MCU), and a user interface software guiding how to use the hardware, we wirelessly measured the human heart sound with high user-convenience. Then, the measured data was analyzed by a developed convolutional neural network (CNN)-based learning model, and finally the analyzed result is informed to the user with an appropriate medical information such as a medical center nearby.

1. 연구 배경

일반적으로 청진은 심음, 호흡음을 포함한 인체에서 발생하는 생체 소리를 청취하여 심장을 포함하는 인체의 상태를 확인하는 방법을 말한다. 청진기는 체내에서 발생하는 심음이나 호흡음을 비롯하여 동맥음, 장잡음, 혈관음을 청취하여 정상 상태인지의 여부를 확인하기 위해 사용된다. 관상동맥 질환 및 심근경색 등 심장 관련 질환은 암 다음으로 사망원인의 대다수를 차지하고 있고, 이는 점점 증가하는 추세이다. 이러한 심장 질환을 예방하기 위해서는 청진 진료 방식이 필수적이다.

이처럼 청진기는 기초 진료에 있어서 기본적이고 필수적인 장치이다. 하지만 청진 진료에도 몇 가지 문제점이 존재한다. 첫째, 청진기 진단은 의사의 청진기술에 의존한 주관적이며 경험적인 판단이다. 따라서 경력이 길지 않은 의료인의 경우, 청진 진료 경험이 충분하지 않아 제대로 판단을 못하는 경우가 생길 수 있다. 둘째, 고전방식의 청진기의 경우 청진 신호의 추적 관찰이 어렵다. 청진 신호의 추적 관찰을 통해 환자의 건강상태 변화를 관찰할 수 있지만, 전통적인 청진기는 신호 기록 장치나 기능이 없다. 이런 문제의 해결책으로써 최근 전자식으로 증폭된 신호를 제공하는 다양한 방식의 디지털 청진기가 보급되고 있는 추세이다.

하지만 상업화되거나 문헌상에 보고되고 있는 최신 청진기의 경우, 청진음을 디지털화 하여 기록하고 객관적인 분석을 수행할 수 있지만, 여전히 정확한 청진음 기록과 이에 대한 추적 관찰을 하기 위해서는 전문의나 전문적인 의료기관의 도움이 필요하다[1, 2]. 특히, 주기적인 청진신호 측정이 필요한 사용자가 노인층이라는 것을 고려할 때, 정확한 디지털 청진 신호 측정이 필요하고 이상 발현 시 환자에게 즉각적 대처를 위한 UI (user interface)가 마련되어 있어야 한다.

이에, 본 연구에서는 하드웨어와 소프트웨어를 융합한 인터페이스 구축을 통해 환자들이 손쉽게 주기적인 청진 신호를 측정하고, 청진 신호 이상 발현 시 병원 연결 등의 디지털 헬스케어 서비스 질의 향상을 이룰 수 있는 디지털 청진기 및 앱을 개발했다. 상용 MIC와 MCU를 기반으로 하는 간단한 하드웨어로 심음 데이터를 기록 및 저장하고 이를 CNN을 이용한 머신 러닝 기법을 이용해 정상/비정상을 구분하는 소프트웨어를 개발했다. 끝으로, 환자 스스로 정확한 심음 측정을 할 수 있는 안내 (guide) 뿐만 아니라, 측정된 심음을 머신러닝으로 분석하고 비정상 심음 측정 시 주변 병원을 연결할 수 있는 앱을 개발함으로써, 다양한 사용자들

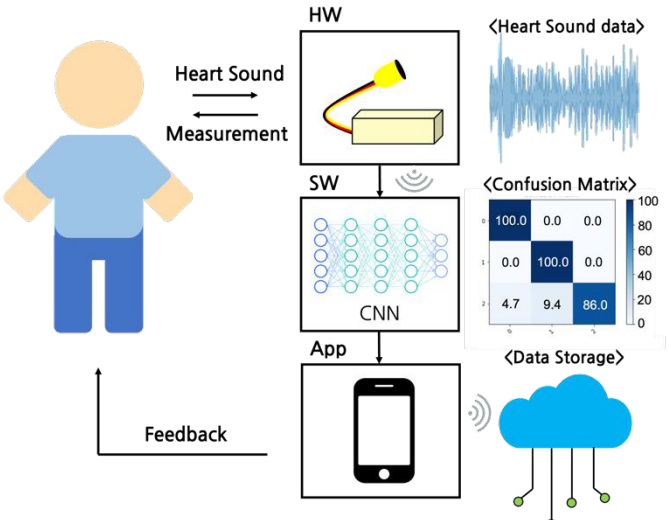


그림 1. 심음 측정 시스템 개요

에게 간단하면서도 직관적으로 심음을 관리할 수 있는 시스템을 구현하였다 (그림1).

2.연구 방법

하드웨어의 경우, Stm32 보드와 저전력 통신이 가능한 블루투스 모듈 (HM-10), 그리고 30Hz 대역폭의 음을 감지할 수 있는 마이크 센서를 활용하여 디바이스를 제작하였다 (그림 2a, b). 제작한 디바이스가 블루투스 통신이 원활하게 되는지 확인하기 위해서 휴대폰의 블루투스 터미널 앱을 이용하여 측정값이 제대로 나오는지 확인하였다 (그림 2c, d).

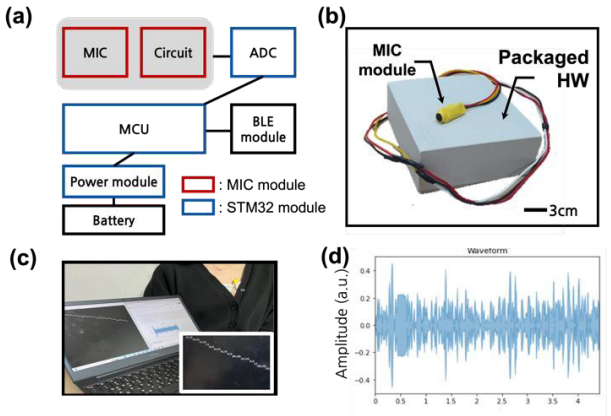


그림 2. 개발된 HW 모식도(a), 사진 및 측정 결과 (b-d)

소프트웨어의 경우, 심음 데이터는 오픈 소스 데이터인 '심장소리분류도전(peterjbentley.com)'을 사용하여 정상/비정상 분류 알고리즘을 설계하였다. 기존의 312개 데이터를 클래스 별로 랜덤으로 데이터를 추가하여 총 900개의 데이터를 생성해 8:2로 나누어 훈련 데이터, 테스트 데이터로 사용하였으며, 음성 데이터를 특정 벡터화 해주어 주요 특징을 얻은 후 CNN 모델을 생성해 학습을 진행시켰다. 이후 실제 제작한 하드웨어를 이용하여 심음을 측정한 결과, 오픈소스 데이터 대비 잡음이 많이 포함되어 있기 때문에 20~300Hz 범위의 band pass filter를 적용해 노이즈를 제거하여 학습이 제대로 진행됐는지 확인한다 (그림 3a). 앱은 홈 화면에 사용 매뉴얼을 넣어 센서의 부착위치를 그림으로 안내했고, KaKao Map API를 이용해 주변의 병원을 검색할 수 있는 기능 또한 추가하였다.

3. 연구 결과

그림 2d는 제작된 하드웨어로 측정된 심음의 결과이다. 심음이 디지털 화 되어 성공적으로 측정되고, 측정된 신호가 무선으로 잘 전달됨을 확인하였다 (60 data/s).

정상/비정상 심음 분석을 위해 개발한 CNN 기반 모델의 정확도를 테스트하였다. 8:2로 나누었던 테스트 데이터를 이용하여 학습이 제대로 진행되었는지 확인하였다. 높은 정확도를 얻기 위해서 Conv2D, Maxpooling2D 층을 각각 3개씩 쌓고 Flatten 층, Dense 층 3개를 쌓아 모델을 생성하였으며, 그 결과 confusion matrix를 통해 95%의 정확도를 보이는 모델을 얻을 수 있었다 (그림 3b, c). 하드웨어와 소프트웨어의 인터페이스를 확인하기 위해 제작된 하드웨어로 측정한 심음 데이터를 개발한 CNN 모델로 분석하였다. 정상인으로부터 측정된 심음을 (그림2 d) input으로 넣었을 때, 개발된 모델은 정상 판정을 하는 것을 확인하였다.

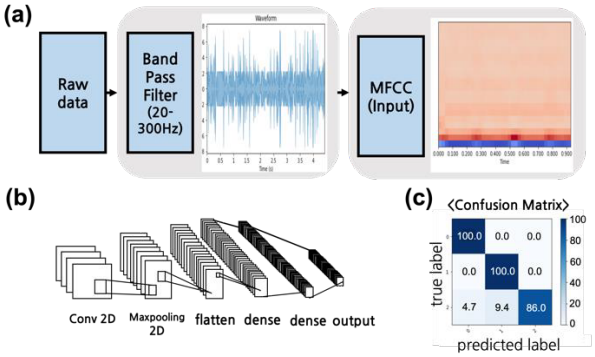


그림 3. 개발된 분석 SW 모식도(a, b)와 결과(c)

끝으로, 앱의 경우 디바이스 사용 매뉴얼 및 지도 연동을 구현하였다. 개발된 앱은 하드웨어 장치로부터 무선으로 데이터를 받고 저장할 수 있었으며, 따라서 이는 이후 서버에 데이터를 전송하고 서버에서 데이터 처리 및 모델을 적용한 뒤 진단 결과를 사용자에게 보이는 UI를 구축하는데 활용될 수 있다.

결론적으로, 본 연구에서는 하드웨어로 심음을 측정해 raw 데이터를 wav 파일로 변환한 후 머신 러닝을 통하여 정상/비정상을 판단하고 이 결과를 앱에 띄워 줄 수 있으며, 심음에 이상이 있으면 자동으로 지도를 통해 사용자에게 주변 병원을 검색할 수 있는 통합 인터페이스를 개발하였다. 현재 개발한 알고리즘은 95%의 정확도로 심음 정상/비정상을 판단할 뿐만 아니라, 개발된 시스템은 가격 경쟁력을 가지고 있다. 또한, 안정성과 사용자 편의성이 높기 때문에 효율적으로 임상 테스트에 적용할 수 있어, 보다 실질적인 기능과 정확도의 검증이 가능할 것이다. 끝으로, 시스템이 검증이 되면, 사용자의 지속적인 심음 검사를 통한 건강 변화 시각화 및 추적 관찰이 가능해져 보다 간편하고 정확한 질병 진단에 활용될 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

이 성과는 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2022R1A2C2091343)

5.참고 문헌

[1] Lee et al., "Fully portable continuous real-time auscultation with a soft wearable stethoscope designed for automated disease diagnosis" *Science Advances* Vol 8, Issue 21, 2022

[2] 임재중, 임영철 PVDF를 이용한 청진 센서 및 심폐음 무선 전송이 가능한 전자 청진기

P-145

머신러닝 회귀 기반 농업인 손상자 수 추정을 위한 빅데이터 분석

김하늘[1], 김도윤[1], 지은지[1], 황인경[1], 홍승혁[1*]

수원대학교 데이터과학부

Machine Learning Regression for Estimation of the Number of Rural Occupational Injuries based on Big Data

Haneul Kim, Doyoon Kim, Eunji Ji, Inkyung Hwang, Seunghyeok Hong[1*]

Division of Data Science, The University of Suwon, South Korea

*shongdr@gmail.com

Abstract

Agricultural accident incident rate of Korean farmers is on the high side, and the economic loss is also considerable. Accordingly, in this paper, for the purpose of preventing various agricultural accidents, factors that have a effects on agricultural accidents were analyzed. The total number of people surveyed was 13327, and the number of people with damage was 382, the total number of people in the test data was 4443 and the number of victims was 122. The top 10 damage factors were extracted by extracting Random Forest-based Feature importance. After integrating the variable values based on the city, county, and district names, the Root Mean Square Error (rmse) was compared after 50 layers of Kfold-validation for each machine learning technique. As a result, the number of victims was estimated using the NGB model with the least RMSE.

Based on the analysis, the top 10 factors extracted by Feature importance actually have a effects on the number of injured persons.

1. 연구 배경

농촌진흥청 국립농업과학원에 따르면 2019년도까지 농업인의 손상율은 약 2.6%로 농업은 산업 중에서 재해 위험률이 높은편에 속하며 한국의 농업 분야 업무상 사고 재해율(9.7%)은 산업 전체 재해율(4.88%)보다 약 2배가 높은 것으로 나타났다. [1] 농업의 경우 작업 조건과 작업방식이 매우 다양하기 때문에 타 직업군에 비해 위험요인 노출 가능성이 높다. [2] 이처럼 농업 분야의 사고율이 높기 때문에 어떠한 요인이 손상에 많은 영향을 미치는지 분석할 필요가 있다.

본 연구는 농촌진흥청 농업인 업무상 손상조사의 조사표 문항들을 설명변수로 하여 Random Forest 기법을 이용해 특성중요도를 추출해낸 뒤, 그 결과들로 손상자수를 예측하였다. 이를 통해 농업 사고 원인을 분석하며 향후 농업인의 업무상 손상요인을 제거 및 예방을 목적으로 한다.

2. 연구 방법

2.1 연구대상

본 연구는 우리나라 농업인의 업무상 손상 및 질병에 대해 체계적으로 파악하기 위해 농촌진흥청 국립농업 과학원에서 실시한 '2021 농업인의 업무상 손상 조사' 데이터를 이용하여 진행하였다. 이 조사는 2020년도에 농작업을 수행한 인천광역시, 경기도, 강원도, 충청북도, 충청남도, 전라북도, 전라남도, 경상북도, 경상남도, 제주도 총 10개 지역에 거주하는 만19세 이상의 전국 농업인들을 대상으로, 약 1만 20가구를 표본 가구로 선정하여 면접 조사 형식으로 진행되었다.

2.2 조사항목

2021 농업인의 업무상 손상 조사표의 조사항목은 크게 조사 가구의 농업활동 특성, 가구원 특성, 가구원의 농업활동 특성, 가구원의 농기계 및 농약 사용 특성, 가구원의 농업 안전 활동, 업무상 손상의 6가지 항목으로 구성되어 있으며, 농업인에게 발생된 질병 및 손상에 대한 실태를 조사 분석하여 농업활동으로 인한 재해를 예방하고 관리하기 위한 정책 수립 등에 필요한 기초 자료를 제공하는데 그 목적이 있다.

2.3 데이터 전처리

조사표 문항들의 측정 점수 단위가 일정하지 않아 등간척도 및 리커트 척도를 이용해 4점, 5점 척도형으로 변환하였다. 2020년 1년간 사고 및 중독으로 인해 일을 중단하였거나, 병원 또는 약국을 방문하여 치료를 받은 적이 있는 사람들 중에서 농작업과 관련이 있는 사고나 중독이면 '손상'으로 선정하였다. 다른 사람의 폭력이나 의도적인 자해 등 농작업과 관련이 없는 사고나 중독을 제외하고 총 손상자 수를 정의하였다.

2.4 머신러닝 기법

Random Forest는 다수의 결정 나무를 학습하는 앙상블 기법이다. 과적합을 조절하고 추정의 정확도를 높이기 위해 평균을 사용한다. 반면, Gradeint Boosting (GB)은 앙상블 기법으로 예측값과 실제값의 오차를 이용하여 성능을 향상시킨다. XGB는 GB 알고리즘을 분산 환경에서도 실행할 수 있도록 구현해 놓은 라이브러리로 학습/분류 속도가 빠르며, LGBM은 나무를 우선적으로 깊게 형성하는 방식을 취한다. Natural GB는 Natural Gradient을 사용하여 추정의 불확실성까지 고려한다. Catboost는 GBM의 과적합 문제를 해결하며 모두 동일하게 대칭적인 트리 구조를 형성 한다.

2.5 특성중요도 기반 Feature Selection

특성중요도란 각 특성들이 모델의 추정 결과에 얼마나 큰 영향을 미쳤는지를 보여주는 것이다. 결정나무, RF, GB를 사용하여 특성중요도를 추출한 결과 정확도가 가장 높은 RF기법을 사용하였다. RF의 나무수와 같은 n_estimator는 100으로 지정하였고 내부 노드를 분할하는데 필요한 최소 샘플 수인 min_samples_split는 2로 지정하였으며, 리프 노드에 필요한 최소 샘플수인 min_samples_leaf는 1로 지정하였다. 이때 손상 여부와 자명한 관련성을 보이는 '신체/정신적 제한 여부' 항목을 제외한 후 분석하였다.

앞서 추출한 특성중요도의 상위 10가지 변수들을 독립변수로, 조사를 진행한 10개 지역의 손상 여부를 종속변수로 설정하였다. 손상비율은 약 2.8%일 때 train데이터와 test데이터의 비율은 4:1로 랜덤하게 나누어 설정하였다.

3. 연구 결과

3.1. 특성 중요도

중요도 분석 결과 상위 10개의 변수에는 농업종사기간, 연령, 사다리 사용여부, 일출 전/일몰 후 농기계 사용 여부, 일출 전/일몰 후 농작업 수행 여부, 농작업 중 안전을 신경 쓰는 정도, 농작업 위험 인지 정도, 1년 중 농업 활동 수행 기간, 총소득 중 농업 소득 비율, 총소득 순이었다.

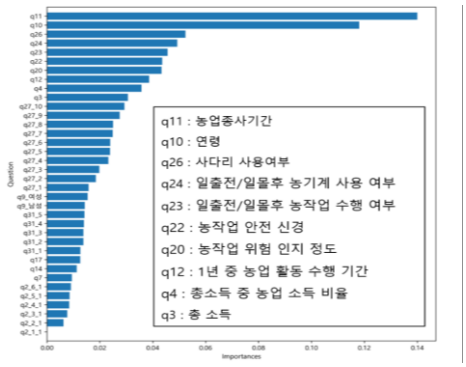


그림 1. 분석 결과 나온 상위 10개의 특성 중요도

3.2. 머신러닝 회귀 모델링

train데이터의 총 인원은 13327명, 손상자의 수는 382명, test데이터의 총 인원은 4443명, 손상자의 수는 122명이다. 시군구명을 기준으로 변수 값을 통합한 뒤, Random forest, Gradient boosting, XGB, LGBM, NGB, Catboost의 6가지 모델을 사용해 교차검증을 진행하였다. 각 모델들의 Root mean squared error (rmse)를 계산했을 때, NGB 모델이 약 0.08로서, 농작업관련 손상자 수 추정에서 Natural Gradient의 기능이 작용했음을 확인할 수 있었다.

Model	RMSE의 평균
Randomforest regressor	2.82433
Gradient boosting	3.30418
XGB regressor	3.16073
Lgbm regressor	2.97470
NGB regressor	0.08277
Catboost regressor	3.03991

그림 2. 6가지 모델 학습 결과 도출한 rmse의 평균

3.3 추정결과 분석

3.3.1 지역별 손상자 분석

손상자수를 추정하는 머신러닝 학습결과 상위데이터의 지역이 경북, 경남, 충남에 해당하였고, 아산시, 남해군, 경주시, 고성군 순으로 손상자가 많았다. 특성중요도의 상위 3개 문항 (연령, 농업 종사기간, 총소득)에 따른 손상자 수를 지역별로 시각화 했을 때 손상자수가 높게 나온 지역이 경북, 경남, 충남에 포함되는 것을 알 수 있었다.

3.3.2 손상자 다수 지역내 연령별 손상자수

앞서 다수의 손상자가 발생된 경북, 경남, 충남에 해당되는 지역내 손상자들의 연령 분포를 시각화한 결과, 그림 3과 같이 60-70대의 수가 높게 나왔다. 70대가 약 3.8%의 비율로 가장 높았으며 60대가 약 2.9%로 그 뒤를 이었다. 그 다음은 80대로 약 2.8%, 50대는 약 1.7%, 20-30대는 발생하지 않았다. 이처럼 연령 요인이 손상 발생에 중요도가 높은 특성이라는 것을 확인할 수 있었다.

동일 지역내 손상자들의 '농업 종사 기간'의 분포를 확인한 결과, 60년 이상 종사자의 손상 비율이 약 4%의 비율로 가장 높았고, 나머지는 약 2%~3% 사이의 비율이 나왔다. 10년 이하 농업 종사 기간만 약 0.5%로 가장 낮은 비율을 보여주었다. 농업 숙련도가 높아도 손상을 피하기는 어렵고, 어리고 미숙한 시기에 손상 발생률이 더 적음을 알 수 있다.

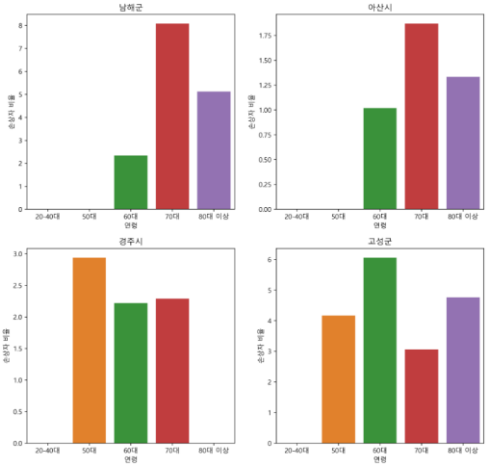


그림 3. 지역별 연령별 손상자수

3.3.3 총소득별 손상자수

전국 10개의 지역의 손상자와 비손상자 각각 500명씩 랜덤 추출하여 총 연소득 분포를 비교해보았다. 손상자와 비손상자 모두 5백만원~2천만원 미만 소득 범위에 가장 많이 분포해 있었다. 다만, 비손상자의 경우 손상자들에 비해 5백만원~2천만원 소득 범위에 집중되어 있기보다 더 골고루 분포되어 있음을 알 수 있다.

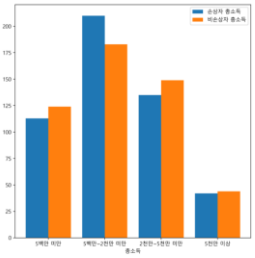


그림 4. 손상자 비손상자 총소득 비교

분석 결과, 특성중요도에서 추출한 요소들이 실제로 손상자수에 많은 영향을 미치고, 이 요소들을 기준으로 학습시켜 손상자 수를 추정한 결과가 실제 데이터와 유사하다는 것을 알 수 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 농촌진흥청의 재원으로 국립농업과학원의 농축산물 생산현장의 안전관리 기술개발 연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(PJ016239)

5.참고 문헌

[1] Korean statistical Information service [Internet]. 2020 Korean Farmers' Occupational Disease and Injury Survey. Rural Devleopment Administration, 2021.

[2] Polikar, Robi. "Ensemble based systems in decision making." IEEE Circuits and systems magazine 6.3: 21-45, 2006.

[3] Breiman, Leo. "Random forests." Machine learning 45.1: 5-32, 2001.

[4] Quinlan, J. Ross. "Bagging, boosting, and C4. 5." Aaai/Iaai, vol. 1. 1996.

앙상블 머신러닝과 데이터 분석을 활용한 농기계 사용에 따른 손상의 요인 탐색

김송연[1], 김성은[1], 신혜지[1], 홍승혁[1*]
수원대학교 데이터과학부[1]

Ensemble Machine Learning and Data Analysis for Finding Factors of Injuries Caused by Agricultural Machinery

Songyeon Kim[1], Seongeun Kim[1], Hyeji Shin[1], Seunghyeok Hong[1*]
Division of Data Science, The University of Suwon, South Korea
*shongdr@gmail.com

Abstract

According to the results of the 2021 Rural Development Administration survey, 2.4% of farmers experienced damage related to agricultural work, and 31% of those who experienced damage were accidents related to agricultural machinery. As the number of farmers using agricultural machinery increases, the incidence of accidents in agricultural machinery is also increasing. Therefore, this study aims to find out important factors to avoid damage caused by agricultural machinery by implementing a model based on the characteristics of farmers. We yielded about 80% accuracies according to ensemble models with common factors. The factors found and additional responses of farmers let us know a way to avoid the injuries by the machinery.

1. 연구 배경

농가의 상황을 체계적으로 개선하기 위하여, 한국 농촌진흥청의 산하기관 국립 농업과학원은 정밀 통계 조사 전문가들의 농업인 조사 (그림1)를 다년간 지원하였다.

그 중, 2021년 농업인 손상 조사의 분석에 따르면 농업인의 2.4%는 농작업과 관련된 손상을 경험하였으며, 손상을 경험한 사람의 31%는 농기계와 관련된 사고였음을 확인하였다 [1]. 농기계를 사용하여 농작업을 수행하는 농업인의 수가 증가함에 따라 농기계의 사고 발생률 또한 증가하고 있다.

신체적으로 높은 생산성 유지와 시간압박이 전제되는 농업에 있어서, 신체적 손상은 경제적 어려움만 아니라 정신건강까지 악화시킬 수 있다 [2]. 이처럼 작업 중 손상이 농업인 삶의 질에 지대한 영향을 미치므로, 본 연구에서는 농업인의 특성을 바탕으로 농기계에 따른 손상자를 구별하는 모델을 구현하고 그러한 손상이 야기된 요인들의 중요도를 파악하였다. 이 때, 다양한 앙상블 머신러닝 모델의 정확도를 비교해보면서, 공통적으로 중요도가 높게 도출된 요인을 탐색하여 편향성이 낮아지도록 하였다.

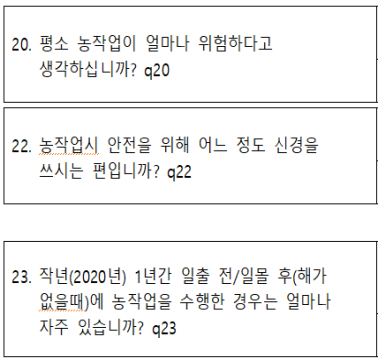


그림 1. 농가 설문 문항의 예

2. 연구 방법

2.1 표본

2021년 농업인 업무상 손상조사에 참여한 전체 응답자 17,770명 중 1년간 농작업과 관련된 손상을 경험했다고 응답한 463명을 대상으로 '농기계로 인한 손상'과 '농기계 이외의 요인으로 인한 손상'을 구별하는 모델을 구현하였다.

농업인 조사의 전체 응답자 463명 중 '농기계로 인한 손상자' 143명을 종속변수 target으로 설정하였다. 훈련데이터 셋과 테스트 셋을 3:1 비율로 무작위 하게 분리하되 stratify 방식으로 데이터의 불균형을 방지하였다. 모델 훈련셋은 농기계 원인/농기계 외 원인이 혼합된 총 347명 손상자의 농업 활동과 관련된 31가지 독립변수 (농작물, 기계사용여부, 운전사고횟수, 경력, 사고발생 장소, 손상 종류 등)를 사용하였다.

2.2 머신러닝 모델

본 연구에서는 앙상블 기법을 활용하여 모델 학습을 진행하였다. 앙상블 기법이란 하나의 강력한 예측 모델을 가정하여 사용하는 것보다 약한 여러 개의 분류기를 조합하여 종합된 결과로 예측하는 것이다 [3].

앙상블 기법은 배깅(bagging)과 부스팅(boosting)으로 나눌 수 있다. 배깅 기법은 복원 랜덤 샘플링 방식을 통해 데이터 셋을 생성하고 각각의 분류기는 같은 유형의 알고리즘을 사용하여 여러 모델에 나온 결과를 투표로 집계하는 방식으로 과적합에 강하다는 장점이 있다. Random Forest(Ran)은 무작위의 결정나무를 배깅하여 추정했다 [4].

부스팅은 여러 개의 분류기가 순차적으로 학습을 진행하여 잘못된 분류에 가중치를 적용, 새로운 분류 규칙을 만들고 이를 반복해서 최종모형을 만드는 알고리즘이다. 특정 모델링 분야에서 배깅보다 높은 정확도를 보이지만 과적합이 발생할 가능성이 높다는 단점이 존재한다. 정확도(accuracy)를 모델 성능 평가 지표로 사용하여 학습 데이터셋을 5-겹 교차 검증(5-fold cross validation)하였다.

3. 연구 결과

3.1 앙상블 기법에 따른 농기계 손상자 모델의 정확도

표1이 모델 별, 검증 회차별 정확도이다. AdaBoost(Ada)는 다양한 학습 알고리즘을 결합하여 성능을 향상시키지만, 수식기반 알고리즘이 가정되어 있으므로 다른 모델링 기법에 비해 성능이 낮았다. Ran의 경우 Ada보다는 성능이 향상되었으나, Gradient 기법이 더 좋은 결과를 보였다.

Gradient Boosting Classifier(GBC)는 순차적으로 분류기를 추가하여 오차를 감소시킬 때 Gradient 개념이 접목되어 학습을 진행한다. XGBoost(XGB)는 GB와 달리 확장된 연산을 고려하여 알고리즘이 바뀌었고, 과적합 방지 파라미터인 L1 규제 reg_alpha와 L2 규제 reg_lambda를 포함하였다. 그러나, 본 연구에서는 과적합이 크지 않았으며 본래 알고리즘 GBC가 더 좋은 결과를 보였다[5].

앙상블 기법들에서 공통적으로 중요도가 높게 도출된 요인으로 '농기계 사고 발생상황'과 '손상의 종류', 그리고 특징적이었던 '성별', '경력'에 대하여 통계적으로 살펴보았다.

	0	1	2	3	4	mean
GBC	0.8857	0.8286	0.8116	0.8261	0.8116	0.8327
XGB	0.8571	0.8143	0.7826	0.8116	0.7536	0.8039
Ran	0.8571	0.8000	0.7971	0.7971	0.7536	0.8010
Ada	0.8000	0.8143	0.7826	0.7681	0.8261	0.7982

표 1. 각 앙상블 머신러닝 기법의 검증회차별 정확도

3.2 농기계 사고 발생상황과 손상의 종류

전체 농기계 사고 143건 중 54건은 차량 문제로 발생하였고, 그 중 단독 운전 사고가 49건으로 차량 사고의 90%를 차지하였다. 대부분 맑은 날씨에 농작업을 수행하였으며 농기계로 인한 손상 143건 중 117건은 작업 중에 발생했다. 이 중 70건은 작업을 진행 중, 47건은 농작업 관련 이동중에 발생하였다. 사건 발생 장소로는 작업장에서 71건, 농로/도로에서 50건이었다. 좁은 폭, 급경사, 비포장도로 순으로 농로/진입로를 사고의 주요 환경으로 응답하였다.

사고로 인한 손상은 하지 51건, 상지 44건, 몸통 23건, 두부 6건, 기타(눈, 호흡기, 생식기) 6건으로 하지에 손상이 가장 많이 발생하였다. 손상 종류로는 골절이 45건으로 가장 많았으며 타박상과 멍이 21건으로 다음으로 많았다. 농작업 중 특정 행동 'q27'와 종속변수의 상관 계수를 나열하여 상관 관계를 가지는 독립변수들을 살펴본 결과 손상자의 대부분이 음주운전(q27_3), 제한속도 위반(q27_6), 운전 중 핸드폰 사용(q27_10)과 같은 특정 행위를 수행하지는 않은 것으로 확인되었다. 농기계로 인한 손상이 교통 법규 위반에 따른 손상이 아님을 확인하였다.

3.3 성별에 따른 손상자

농작업과 관련된 손상을 경험했다고 응답한 463명의 응답자 중 남성은 283명, 여성은 180명으로 남성 응답자 수가 더 많았다.

농기계 사용인 322명 중 131명이 농기계로 인한 손상을 경험하였다. 남성의 94%, 여성의 31%가 농기계를 사용하여 농작업을 진행한 것을 확인했다.

3.4 경력에 따른 손상자

응답자 463명 중 409명이 60대 이상이며 이 중 277명이 농기계를 사용하여 농작업을 수행하는 것으로 나타났다.

경력	응답자 수	손상자 수	손상자 비율
10년미만	47	12	25%
10-19년	37	11	29%
20-29년	36	10	27%
30-39년	56	18	32%
40-49년	72	21	29%
50년이상	215	71	33%
합계	463	143	

표 2. 경력에 따른 농기계 손상자 비율

이는 전체 기계 사용자의 86%에 해당하는 수치이다. 10년 미만의 경력에서 25% 손상률로 가장 낮은 손상률을 보였으며 50년 이상의 경력을 지닌 응답자 집단의 손상률이 33%로 가장 높게 나타났다.

3.5 시설 개선과 안전의식 개선의 필요

앞서, 농기계로 인한 손상을 경험한 손상자 143명을 대상으로 농작업에 사용하는 이동 경로에서 교통사고를 예방할 수 있는 시설/장치의 충분 여부를 묻는 응답을 실시한 결과 평균적으로 44%의 손상자들이 예방 시설/장치가 충분하지 않다고 응답하였다. (표3) 이를 해결하기 위해 예방 시설/장치를 추가적으로 설치가 필요할 것으로 보인다. 또한 농로/진입로에서 발생하는 사고의 원인으로 뽑혔던 좁은 폭, 급경사, 비포장도로 개선을 위하여 지역별 관할 부서에서 비포장도로를 정비하는 것이 필요하다. 나아가, 경력 상승이 손상을 방지하는데 도움되지 않았으며, 오히려 방심으로 인한 손상이 발생할 수 있음을 농업인이 환기하도록 안내해야함을 시사하였다. 농기계를 이용하는 농업인을 대상으로 정기적인 농기계 사용 안전교육을 실시한다면 잘못된 농기계 사용으로 인해 발생하는 사고를 예방에 도움이 될 수 있다.

예방 시설/장치	손상자 중 시설/장치 불충분 응답 비율
신호등	49%
횡단보도	49%
과속 방지턱	44%
교통안전 표지판	43%
도로 가로등	30%
과속 단속 카메라	49%
전체 평균	44%

표 3. 농기계 손상자 '시설/장치 불충분함' 응답 비율

4. Acknowledgements

본 연구는 농촌진흥청의 재원으로 국립농업과학원의 농축산물 생산현장의 안전관리 기술개발 연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(PJ016239)

5.참고 문헌

[1] Korean statistical Information service [Internet]. 2020 Korean Farmers' Occupational Disease and Injury Survey. Rural Devleopment Administration, 2021.

[2] Rudolphi JM, Berg RL, Parsaik A. Depression, Anxiety and Stress Among Young Farmers and Ranchers: A Pilot Study. Community Ment Health J. 2020.

[3] Polikar, Robi. "Ensemble based systems in decision making." IEEE Circuits and systems magazine 6.3: 21-45, 2006.

[4] Breiman, Leo. "Random forests." Machine learning 45.1: 5-32, 2001.

[5] Quinlan, J. Ross. "Bagging, boosting, and C4. 5." Aaai/Iaai, vol. 1. 1996.

P-147

머신러닝 알고리즘 기반 인플루엔자 예측 모델 개발

이영로[1], 서종모[1], 김윤경[2]

서울대학교 전기정보공학부[1] , 고려대학교 소아학과[2]

Machine learning based influenza prediction model

Youngro Lee[1], Jongmo Seo[1], Yun-kyung Kim[2]

*callme@snu.ac.kr

Abstract

Influneza is infectious disease which is the one of highest number of visitors come to hospitals before COVID. Especially in every winter, pediatric hospitals are full of children with high temperature, need to get inspection of influenza. However, diagnosis of influenza takes concrete step of PCR. If symptoms are obvious, doctors sometime diagnosed only from RAT, but PCR usually comes for the diagnosis which is high cost of time and money. In this paper, we make machine learning model for predicting influenza only from symptoms.

1. 연구 배경

인플루엔자는 코로나 이전까지만 해도 매해 병원 최다 방문 질병의 1위를 차지할 정도로 감염성이 높은 유행성 질병이다. 매 겨울마다 소아과 병원은 고열의 아이들로 가득하며, 이는 결국 인플루엔자의 검사로 이어질 수 밖에 없다. 하지만 인플루엔자의 검사는 많은 비용을 요구한다. 경험 많은 의사의 경우 RAT 검사와 함께 증상만 보고 판단하기도 하지만, 대부분은 확실한 검증을 위해 PCR 검사를 해야 한다. 하지만 PCR 검사는 기본적으로 많은 시간적 재정적 비용을 요구하기에 사람이 붐비는 시기에는 적합하지 않다. 이에 해당 검사 없이 곧바로 질병 가능성을 판단할 수 있는 인공지능 예측 모델이 있다면 이는 매우 효과적일 것이다.

머신러닝 알고리즘은 최근 매우 각광받으며 충분한 데이터가 주어졌을 때 기존 회귀분석보다 매우 우수한 예측 성능을 보여주곤 했다. 그 중에서도 다변수 데이터의 경우엔 다양한 머신러닝 모델들이 있는데, Decision Tree를 기반으로 한 ensemble 모델인 Random Forest, XGBoost 등이 있으며 neural network를 기반을 한 MLP 모델 등이 있다. 소아과 질병에 대해 충분한 데이터가 주어졌을 때 어떠한 수준의 성능이 나올지 확인할 필요는 충분하다.

2. 연구 방법

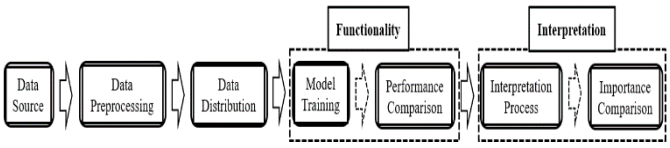


그림 1. Pipeline

총 3697 환자의 데이터는 인플루엔자의 양성 여부와 성별, 나이 등의 기본적 특징과 증상 여부로 구성되어있다. 3697명의 환자 중 691 명이 인플루엔자의 양성이었으며, 대부분 어린 나이의 환자로 구성되어있다. 증상을 포함하여 총 25개의 feature를 기반으로 하여 데이터를 numpy array, DataFrame 형태로 재구성하였다.

데이터 중 missing features가 있는 데이터 또한 상당수 존재하였다. 이에 70프로 이상이 비어있는 feature는 기능성이 없다 판단되어 제거하였으며, 그 외는 0, average, -1의 상수로 채우거나 K-NN, MICE 모델로 채워 비교해보았다.

재구성된 데이터는 Scikit-learn 라이브러리를 기반으로 한 다양한 머신러닝 예측 모델로 성능을 점검해보았다.[1] 성능의 점검은 AUC(Area Under ROC curve)로 이루어졌다.

3. 연구 결과

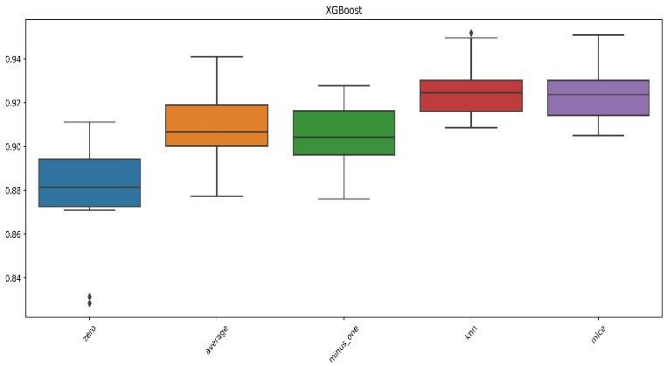


그림 2. XGBoost 모델에서 missing feature 알고리즘에 따른 성능 비교

알고리즘별로 최적의 missing feature algorithm은 상이했다. MLP의 경우엔 -1으로 채우는게 가장 효과적이었으며, Random Forest, XGBoost의 경우엔 MICE 알고리즘이 가장 우수하게 나왔다.

각 알고리즘별로 최적인 missing feature algorithm을 찾은 결과 XGBoost가 가장 적합한 모델임을 알 수 있었다. 상대적으로 기존에 쓰이는 회귀분석, K-NN 등의 알고리즘은 매우 낮은 성능을 보여주었으며, XGBoost, MLP가 가장 우수한 성능을 보여줌을 확인할 수 있었다.

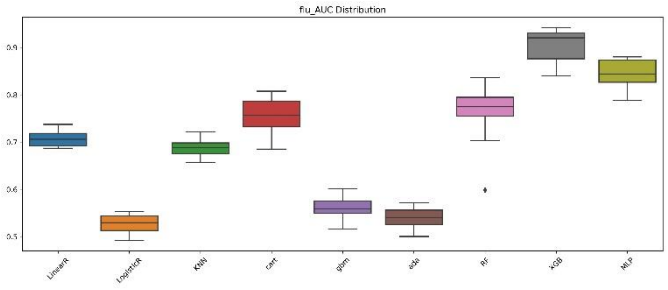


그림 3. 각 알고리즘별 최대 AUC 성능 비교

최종적으론 AUC 0.9 정도의 매우 높은 예측 모델 개발이 가능함을 확인할 수 있었다. 높은 성능의 예측 모델 개발에 따라 기대할 수 있는 효과는 다양한데, 주로 아직 경험이 부족한 의사들 혹은 숙련된 의사로서도 판단이 어려운 상황에 있어 매우 효과적인 보조수단이 될 수 있다. 머신러닝 알고리즘은 임상 진단 혹은 PCR에 비해 매우 낮은 비용으로 빠르게 점검이 가능하기 때문이다. AI의 결과에 따라 기존의 판단에 대해 신뢰를 더하거나 혹은 재고의 기회를 가짐으로써 기존보다 효율적이면서 안전성 높은 의료 시스템을 구축하는 것이 가능할 것이다.

또한 해당 모델은 성별, 나이와 증상 등 의사의 판단이 개입되지 않은 요소들로 feature가 구성되어있다. 이에 이 모델은 집에서 체크가 가능한 홈-앱 형태로도 개발이 가능하며, 병원이 드물게 분포해 있는 나라의 경우엔 병원을 한 번 방문하는 데에도 비용이 매우 크기에 그러한 경우에 비용을 획기적으로 줄여줄 수 있을 것이다.

추후 연구에서는 해당 인공지능 모델의 성능을 보다 꼼꼼한 validation 기법으로 검증하고, feature importance를 다양하게 분석해 봄으로써 해당 머신러닝 모델의 신빙성을 향상시킬 수 있도록 할 것이다.

4. Acknowledgements

이 논문의 일부 내용은 IEEE EMBC 2022 학회에 발표되었습니다.

5.참고 문헌

[1] Chen, T., & Guestrin, C. (2016). XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. In Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (pp. 785–794). New York, NY, USA: ACM.

P-148

갤럭시 워치 혈압 측정에서 보정에 따른 효과 분석

이영로[1], 한민주[2], 박태영[3], 서종모[1], 이해영[2]

서울대학교 전기정보공학부[1] , 서울대학교 병원 심장내과[1], 연세대학교 응용통계학과[3]

Statistical analysis on the calibration of BP measurement in Galaxy Watch

Youngro Lee[1], Minju Han[2], Taeyoung Park[3], Jongmo Seo[1], Haeyoung Lee[2]

*callme@snu.ac.kr

Abstract

Blood pressure measurement is prerequisite for diagnosis, monitoring heart related diseases. Conventional method is invasive, which is accurate but only possible in hospital condition. Cuff based devices rise but still need the bulky device and time cost for the evaluation, which makes the daily monitoring to be unfeasible. With the rise of PPG sensor, smart watch tries to equip BP measurement in their device as smart watch is very convenient to equip and PPG enables measurement without any instruction of experts. However, BP measurement from smart watch is yet to be used for hospital level. Many verifications should be tested before the hospital level application, and one of it is the impact of calibration. The calibration enables long term monitoring of BP via smart watch by enabling the sustenance of accuracy. In this paper, we analyze the effect of days after calibration and the impact of the calibration.

1. 연구 배경

혈압 측정은 심혈관 질환의 관리, 진단 등에 있어 매우 중요한 검사이다. 혈압 자체가 진단에 중요한 요소로 작용하기도 하지만, 평균혈압이 치료 후 어떻게 변하는지를 지속적으로 추적함으로써 치료의 효과를 가늠하기도 한다. 이러한 혈압의 측정은 시간, 장소, 자세 등에 의존적이다 보니 병원이라는 환경 외에 일상적으로도 확인하고자 하는 시도가 지속되어오고 있다[1][2].

기존 혈압의 측정은 침투적(invasive)으로 정확하게 병원에서 측정되는 경우가 많았다. 하지만 이는 비용적으로나 병원 외에서는 측정이 어렵다는 점에서 cuff를 기반으로 한 방법이 대두되었다. Cuff가 팔을 감싸고 압력을 올리면, 압력의 평형점을 통해 현재 혈압 지수, SBP와 DBP 지수를 파악하는 것이다. 하지만 이 또한 특정 자세에서 특정 디바이스를 착용하고 시간을 보내야함을 고려 시 이또한 daily bp monitoring과는 거리가 멀다.

이에 최근 들어 스마트워치 기반의 혈압 측정이 대두되고 있다. 스마트 워치에는 PPG 센서가 삽입되어있는데, PPG 센서를 활용하면 시계를 착용한 정도의 불편함만 감수 시 혈압의 측정이 가능하다. 문제는 기존의 방법들에 비해선 아직 신뢰도 검증이 덜 되었기에 실제 시장에 나와있는 스마트 워치로 잰 혈압 데이터를 병원에서 임상적으로 활용되어도 될지는 아직 검증되지 않았다.

본 연구는 이에 기여하고자, 스마트워치로 잰 혈압이 보정에 어떻게 영향을 받는지를 조사하였다. 스마트워치는 주기적으로 보정을 해줘야하는데, 이는 정확도가 감소하는 것을 막기 위해서이다. 즉, 보정을 해주는 것이 핵심인데 이 보정을 한다면 얼마나 자주 해줘야하는지, 보정에 따른 효과는 무엇인지 등을 점검하도록 한다.

2.연구 방법

2021년 5월~6월 동안 혈압 측정 캠페인을 통해 획득한 데이터를 기반으로 실험을 진행하였다. 데이터는 760명의 참여자의 갤럭시 워치로 잰 혈압 데이터로서, 합하여 35797개의 데이터로 구성되어있다. 해당 데이터는 시간, 날짜, 성별, 나이, 혈압 지수(SBP, DBP, HR)로 구성되어있다.

본 데이터에 대해 보정이후일수가 주는 영향을 파악하고자 LMER(Linear Mixed Effect Model)을 적용해보았다. LMER 모델은 개인별 차이를 랜덤변수화하여 고려하고, 그 외 고정변수들 각각의 영향력을 파악하기에 본 데이터에 적합한다.

그렇게 확인한 보정이후일수가 갖는 영향력을 추가 검증하기 위해 Residual Plot을 그려 본 모델이 혈압 수치에 따라 유효성이 변화하는지도 확인해보도록 한다.

데이터 처리는 Python으로 진행되었으며, 통계 분석은 R Studio의 패키지를 활용하여 작업하였다.

3. 연구 결과

```
Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']
Formula: SBP ~ age + gender + Mon + Tue + Wed + Fri + Sat + Sun + hour_0_4 +
    hour_4_8 + hour_12_16 + hour_16_20 + hour_20_24 + daysaftercalibration +
    (1 | data_num) + (1 | data_num:data_num_block)
   Data: total_data

REML criterion at convergence: 222832.1

Scaled residuals:
    Min      1Q  Median      3Q     Max
-8.1998 -0.5771 -0.0510  0.5212 10.1456

Random effects:
 Groups                 Name        Variance Std.Dev.
 data_num:data_num_block (Intercept) 40.72    6.381
 data_num                (Intercept) 82.02    9.056
 Residual                            25.02    5.002
Number of obs: 35797, groups:  data_num:data_num_block, 1456; data_num, 760

Fixed effects:
                     Estimate Std. Error         df t value Pr(>|t|)
(Intercept)          1.238e+02  1.491e+00  7.629e+02  83.013  < 2e-16 ***
age                 -7.573e-03  3.187e-02  7.497e+02  -0.238  0.81222
gender              -8.565e+00  9.561e-01  7.647e+02  -8.959  < 2e-16 ***
Mon                  1.581e-01  1.001e-01  3.442e+04   1.580  0.11406
Tue                  7.042e-02  1.001e-01  3.443e+04   0.703  0.48180
Wed                 -2.636e-02  9.951e-02  3.440e+04  -0.265  0.79112
Fri                 -6.555e-02  9.847e-02  3.441e+04  -0.666  0.50560
Sat                 -1.599e-01  1.010e-01  3.444e+04  -1.584  0.11318
Sun                 -8.274e-02  9.955e-02  3.447e+04  -0.831  0.40589
hour_0_4            -1.408e+00  1.471e-01  3.452e+04  -9.575  < 2e-16 ***
hour_4_8            -6.331e-01  9.365e-02  3.453e+04  -6.761 1.40e-11 ***
hour_12_16           3.628e-01  8.709e-02  3.448e+04   4.166 3.11e-05 ***
hour_16_20          -3.655e-02  9.173e-02  3.449e+04  -0.398  0.69033
hour_20_24           2.507e-01  8.923e-02  3.455e+04   2.809  0.00497 **
daysaftercalibration 2.338e-02  4.104e-03  3.492e+04   5.698 1.22e-08 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

그림 1. Linear Mixed Effect Model을 적용한 결과

그림 1과 같이 Linear Mixed Effect Model을 적용한

결과 성별, 측정한 시간대 그리고 보정이후일수가 유의미하게 관측되었다. 통계적 유의미성은 p-value 0.05를 기준으로 하였다. 즉, 보정을 한지 일수가 지남에 따라 측정된 SBP값이 통계적으로 유의미하게 영향 받았음을 확인 가능하다.

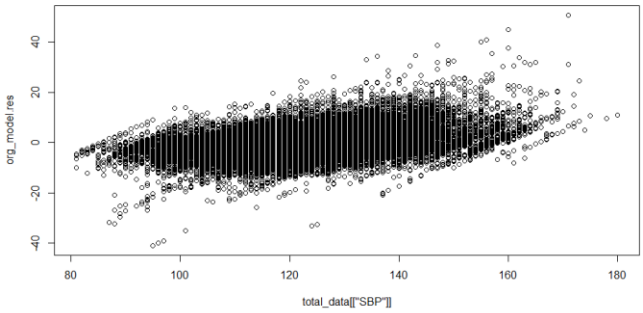


그림 2. 그림1의 모델에 대한 Residual Plot 결과

해당 모델에 대해 Residual Plot을 그려본 결과, 전 혈압 구간에서 값이 0에 가까웠다. 즉, 혈압 수치의 높고 낮음과 상관없이 대체적으로 통계적 모델의 경향성을 따랐음을 알 수 있다.

실제 데이터를 보정이후일수에 따라 재분배해본 결과 2주일 이후즈음부턴 보정이후일수의 p-value가 급격히 내려가는 것을 확인할 수 있었다. 보정이후일수가 특정일수를 넘는 경우를 제외하여 같은 분석을 하되, 해당 특정일수를 점점 올려가며 원래의 데이터로 돌아오게 실험한 결과 보정이후일수가 2주 정도되기 전까진 p-value가 0.05 이상으로 통계적인 유의성이 보이지 않았으나 2주 정도 시점부터 급격히 감소하여 양의 계수를 갖는 통계적 유의성을 확인할 수 있었다.

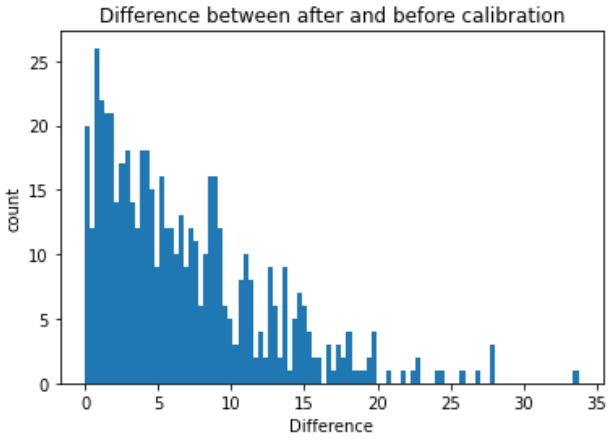


그림 3. 보정 전후 차이의 절댓값의 분포

보정 전후 차이를 계산해본 결과 그림 3같이 대체로 0에 모여있는 형태로 분포가 그려짐을 확인할 수 있었다. 매우 값이 큰 경우도 있었지만 outlier로 분류될 정도의 개수였으며, 0에서 멀어짐에 따라 빠르게 그 상대적 비율이 줄어들었다.

보정 전후 차이는 양과 음 모두에 분포하나 평균값은 음의 값이 더 커, 보정이 평균적으로는 혈압을 감소시키는 방향으로 설정을 함을 알 수 있었고 이는 양의 계수값을 갖는 그림1의 계수값 수치와 일치하는 결과이다.

보정 전후 차이는 보정 전 일주일 동안의 혈압 평균, 즉 개인별 혈압 평균 값에 어느정도 양의 계수를 갖는 통계적 유의성이 관찰되었다. 단위가 커서 오차의 범위도 커진 것으로 여길 수 있으나, 기본 혈압값이 높은 고혈압 환자일수록 보정의 필요성이 증가한다라는 결과로서 해석이 가능하다.

해당 논문은 실제 수집된 데이터들에 대한 관측 결과인 만큼, 다른 참가자 군에서의 데이터들에 대해서도 같은 분석을 하여 같은 결과가 나오는지 확인할 필요가 있다. 추후 다른 데이터셋을 통해 같은 경향이 있는지, 다르다면 어떤 경향성이 관측되는지 확인해볼 것이다.

본 논문은 이뿐만 아니라 시간, 요일에 대한 혈압의 의존성을 재확인했다는 데에도 의미가 있다. 이는 갤럭시 워치로 측정한 혈압의 유효성을 강조할 뿐만 아니라, 갤럭시 워치로 임상 단계에서 혈압을 측정할 경우 요일, 시간을 어떻게 고정하고 측정해야할지에 대한 insight를 제공한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부)의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 2022R1F1A1076243). 논문의 일부 내용은 IEEE EMBC 2022 학회에 발표되었습니다

5.참고 문헌

[1] Bell K, Doust J, McGeechan K, et al. The potential for overdiagnosis and underdiagnosis because of blood pressure variability: a comparison of the 2017 ACC/AHA, 2018 ESC/ESH and 2019 NICE hypertension guidelines. J Hypertens 2021; 39(2): 236-42.

[2] Lee HY, Lee DJ, Seo J, et al. Smartphone / smartwatch-based cuffless blood pressure measurement : a position paper from the Korean Society of Hypertension. Clin Hypertens 2021; 27(1): 4.

P-149

심전도 Precordial Lead 데이터 증강 기법 – SimVEA : Simple Vector Addition

임정화[1,2], 박영준[3], 주성훈[2*], 장원석[1*]

연세대학교 의료기기산업학과[1]

VUNO[2]

원주세브란스기독병원 심장내과[3]

Date Augmentation method For ECG Precordial lead – SimVEA : Simple Vector Addition

Jeonghwa Lim[1,2], YoungJun Park[3], Sunghoon Joo[2*], Wonseuk Jang[1*]

Department of Medical Device Engineering & Management, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea [1]

VUNO Inc.[2]

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea[3]

jeonghwa9234@yonsei.ac.kr[1,2], WS.Jang@yuhs.ac[1*]

Abstract

In this study, we propose a data augmentation technique (SimVEA) that fully considers the characteristics of ECG(electrocardiogram), which is 1D data. Among the 12 lead ECG, especially the precordial lead, there is a lot of perturbation during the measurement process. (eg, according to the measurer, according to the position of the sensor) Considering this point, the ECG measurement value is regarded as a vector value. Two different precordial leads generate another lead, and this has the advantage of complementing perturbation that may occur in a clinical environment. As a result, considering all cases, AUROC 0.005, Sensitivity 0.013(1.3%), Specificity 0.009(0.9%) performance improvement was shown. There is a sufficient possibility that the performance can be further improved through detail settings. However, it will be necessary to additionally check whether the technique is meaningful in various tasks and models.

1. 연구 배경

최근 우수한 성능을 보이는 딥러닝 기술 연구를 보면 task에 최적화된 모델 구조 설계, 학습하기 위한 많은 데이터와 데이터 증강(data augmentation)기법을 사용하여 오버피팅 (overfitting)을 방지하였음을 확인할 수 있다. 데이터 증강의 핵심은 정확한 라벨을 유지하는 범위내에서 데이터를 합성하는 것이다.

이미지, 영상 분야에서는 이미 널리 알려진 기본적인 데이터 증강 기법들이 존재한다. 이러한 데이터 증강 기법들을 단순하게 1D 시계열 데이터에도 적용하는 사례들을 많이 볼 수 있다. 이러한 방법이 1D 시계열 데이터에 최적화를 충분히 하였는지, 유의미한 전처리인지는 아직 많은 연구가 진행중이며 앞으로도 추가 연구가 필요하다. [1]

또한 의료도메인에서는 데이터 수집 및 이용이 비교적 쉽지 않고, 질환에 해당하는 충분한 양의 데이터가 존재하는 것이 아니기 때문에 의료도메인에서의 task를 수행하는 딥러닝 모델의 학습을 위해 데이터 증강 기법 적용이 필요하다.

특히, 심전도 데이터는 의료 데이터 중 대표적인 1D 시계열 데이터로, 심전도 데이터를 딥러닝 기술을 활용해 학습시켜, 부정맥, 심근경색증, 전해질 이상 등의 질환을 진단하려는 시도가 있다. [5] 그러나, 심전도 데이터 특이적으로 적용할 수 있는 데이터 증강 기법의 연구는 부족하다.

본 연구에서는, 심전도 측정 과정에서 발생할 수 있는 angular perturbation에 착안하여 심전도 특이적인 데이터 증강 기법을 제안한다. 정확한 심전도 결과를 얻기 위해서 가장 기본적으로 수행될 일은 정확한 위치에 전극을 붙이는 것이나, 많은 측정자들이 정확한 위치에 전극을 부착하지 못한다는 결과가 보고된 바 있다. [2] 이러한 이유는 precordial lead 측정시 겉으로는 보이지 않는 가슴뼈를 기준으로 흉부 센서를 부착해야한다는 어려움이 존재하기 때문이다. [2,3] 이러한 점을 비추어 보았을 때, 같은 사람이라도 precordial lead의 심전도는 측정시마다 센서위치가 조금씩 달라질 수 있다. 즉, 한 사람의 심전도를 여러 측정자가 찍었을 때 약간의 다른 데이터를 취득하게 되어도, 그 데이터에 대한 라벨 (피험자의 심장 상태)는 대체로 동일 할 것이라는 점을 활용했다.

본 연구에서는, precordial lead의 anglular perturbation에 초점을 두고, 2개의 precordial lead로 그 사이의 1개의 lead를 생성하는 SimVEA 기법을 제안한다. 이는 임상 환경에서 발생할 수 있는 상황까지도 고려하여 augmented 데이터를 생성하므로 실제로 더 의미 있고, 학습 모델의 성능을 향상 및 보장하는 방법 중 하나가 될 수 있을 것이다.

2.연구 방법

Precordial lead 센서 부착위치는 가슴 위에 6개의 센서의 부착으로 V1-V6까지 신호를 얻게 된다. Precordial lead들은 각 lead간 고유의 각도가 존재한다. [4] 이는 주변 떨어진 2개의 lead와 사이각을 적절히 감안하면 사이에 있는 다른

리드를 구현할 수 있다는 가능성을 제시한다. 심전도의 각 lead는 측정되는 값은 각 센서 위치에서 얻어지는 벡터들의 값이므로 생성하고자 하는 심전도를 가장 가까운 두 심전도 벡터들의 합으로 구할 수 있다 (그림 1). 크기를 조절해주기 위해서 길이 조절 하이퍼파라메타 α(alpha) 가 존재한다.

벡터합을 통해 새로운 precordial lead를 생성하려면 좌우에 다른 precordial lead가 존재해야 한다. 따라서 그림1을 보면 V1, V6를 제외한 V2-V5의 데이터를 생성 할 수 있다. 이렇게 생성된 데이터는 angular perturbation을 가지고 있는 증강 precordial lead 라고 볼 수 있다. 해당 기법으로 구현된 precordial lead와 기존에 측정으로 얻어진 lead를 비교 해보면 신호의 양상이 유사함을 확인할 수 있었다.

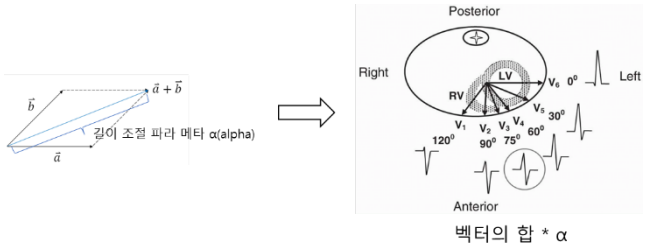


그림1. 심전도에 적용되는 벡터의 합 [4]

본 연구는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)에 준하여 진행되었으며, 원주세브란스기독병원의 IRB의 승인 (IRB No. CR322014)을 받았다. 연구에서 입력으로 사용된 데이터는 12-lead ECG 신호로, Limb lead (I,II,III,AVR,AVL,AVF)와 Precordial lead (V1-V6)로 구성되어 있다. 데이터의 샘플링 주파수는 500 Hz 또는 250 Hz이며, 길이는 10 s이다.

데이터 증강기법 성능을 확인하기 위해서 SE-ResneXt 152 모델을 사용하여, HFrEF prediction task 학습 실험을 진행한다. HFrEF는 'HF with reduced ejection fraction'라고 하며 좌심실 심박출량 (ejection fraction, EF) 40% 이하인 경우를 의미한다. 라벨은 HFrEF(1), non HFrEF(0) 이다.

학습 실험 시, 매 데이터마다 가지는 precordial lead를 증강하여 입력으로 들어가는 12-lead 심전도는 그림 2와 같다. 이는 lead의 수와 이름을 무작위로 지정하여 증강된 lead를 선택하고, 이외의 lead는 원래 심전도를 입력신호로 적용하는 것이다.

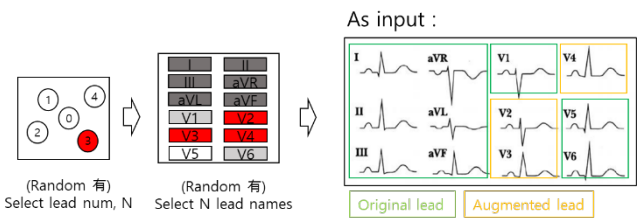


그림2. 실험의 입력 심전도 생성

3. 연구 결과

본 연구에서 서술한 데이터 증강 기법을 이용한 HFrEF prediction task의 성능을 최소 2번이상 실험의 평균으로 제시한다. (그림3)

Label	SimVEA_Augmentation (α)	AUROC	Sensitivity	Specificity
(Reference) 12-lead, base		*0.9275*	*0.8466*	*0.8488*
HFrEF	0.5	0.9306	**0.8594**	0.8577
HFrEF	0.6	0.9295	0.8531	0.8538
HFrEF	0.7	**0.9323**	0.8582	**0.8579**
HFrEF	0.8	0.9308	0.8557	0.8562

그림3. SimVEA Augmentation 성능 표

Base 성능 보다 α (길이조절 하이퍼파라미터) 0.5~0.8 모든 실험에서 성능(AUOC, Sensitivity, Specificity)이 뛰어남을 확인하였다. Baseline 실험의 성능은 AUROC 0.9275, Sensitivity 0.8466(84.66%), Specificity 0.8488(84.88%) 이며, 전체 실험에서의 최고 성능은 AUROC 0.9323, Sensitivity 0.8594(85.94%), Specificity 0.0.8579(85.79%)이다. 따라서 최고의 성능을 조합하여 보면 AUROC 0.005, Sensitivity 0.013(1.3%), Specificity 0.009(0.9%) 성능 향상을 보였다.

본 연구에서는 precordial lead 고유의 벡터각을 이용한 간단한 방법인 데이터 증강기법 'SimVEA'를 제안하고 성능 향상됨을 보였다. 현재 구현한 연구방법은 하나의 precordial lead를 생성하기 위하여 가장 가까운 주변의 precordial lead 2개를 사용한다. 따라서 precordial lead는 6개가 있지만 데이터 증강이 적용 가능한 lead는 V2-V5이다. 가장 가까운 주변의 lead 2개 이외에도 그림1의 angle을 감안하여 다양한 precordial lead의 조합수로 하나의 precordial lead를 생성하기 위한 추후 연구도 진행할 것이다. 또한, 해당 방법이 연구 목적과 맞게 angular perturbation을 적절히 가해주고 학습에도 유의미한 효과를 보이는 기법인지, 다양한 모델 크기와 task 에서도 효율적인 방법인지 확인 및 검증하는 실험이 추가로 필요로 하다.

.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(범부처)의 재원으로
범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구이다. (과제번호:RS-2022-KD000263)

5.참고 문헌

[1] Qingsong Wen. "Time Series Data Augmentation for Deep Learning : A Survey", *Accepted by the 30th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)*, 2021

[2] Jeong Hee Kang. "Intensive Care Unit Nurses' Knowledge and Nursing Practices regarding Bedside Electrocardiograph Monitoring", *J Korean Acad Soc Nurs Educ*, Vol.20 No.1, 60-70, February, 2014

[3] Lee, Kwang-In. "Using the X-ray Image, Augmented Reality based electrocardiogram measurement system Development" *The Society of Digital Policy and Management, Journal of Digital Convergence*, Volume 14 Issue 9, Pages.331-339, 2016

[4] "Chapter 4. The Electrical Axis and Cardiac Rotation", Basic and Bedside Electrocardiography, 1st Edition (2009), The Electrical Axis and Cardiac Rotation - Basic and Bedside Electrocardiography, 1st Edition (2009) (doctorlib.info),

[5] "심장병의 종류, 부정맥", 대한심장학회, 2022년 10월 1일 접속, https://www.circulation.or.kr/general/

P-150

말초혈관질환 진단 및 치료를 위한 스마트폰 기반의 정량적 혈류 측정 시스템

이태경[1], 서종모[1,2*]

서울대학교 공과대학 전기정보공학부[1]

서울대학교병원 의생명연구소[2]

Smartphone based quantitative blood flow measurement system for diagnosis and treatment of peripheral vascular disease

Tae kyung Lee[1], Jong-mo Seo[1,2*]

Department of Electrical and Computer Engineering, Seoul National University, Korea[1]

Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Korea[2]

*callme@snu.ac.kr

Abstract

Peripheral vascular disease is a common circulatory disease in which arteries and veins are narrow or blocked. Since the mechanism of occurrence is not clear, it is difficult to obtain objective information about blood flow which is necessary for diagnosis and treatment. For peripheral vascular diseases caused by poor blood flow, thermal imaging cameras and questionnaires were used traditionally to measure the effectiveness of treatment, but they have not shown much effect. In this study, to overcome the low effectiveness of the existing method, a potential method for measuring blood circulation of the entire hand in real time using a method of obtaining blood flow information based on photoplethysmography is suggested. The average pixel intensity of the region of interest was measured while changes in blood circulation caused by pressure and temperature change applied. Through this system, it is possible to measure the diagnosis and treatment effects of peripheral vascular diseases as well as obtain objective blood flow information related to the diagnosis and treatment of peripheral vascular diseases.

1. 연구 배경

말초혈관질환은 동맥과 정맥이 좁아지거나 막히거나 경련에 빠지는 흔한 순환기 질환으로, 사지로 가는 혈관이 좁아지면서 각종 증상이 나타난다. 경미한 증상으로는 변색, 손발의 저림, 팔다리의 통증 등이 있다. 그러나 심한 경우 상처 치유가 지연되거나, 사지를 절단해야 하는 상황이 발생할 수 있다. Buerger's disease, Aortic aneurysms, Diabetic foot and the Raynaud's syndrome 등이 이 범주에 속하며 대부분의 경우 사지 말단인 손가락, 발가락에 영향을 미친다. [1]

이러한 말초혈관질환은 혈액의 흐름을 객관적으로 평가할 수 있는 방법이 없기 때문에 진단에 어려움이 있다. 또한 병의 기원을 알 수 없기 때문에 원인 제거보다는 약물 치료를 통한 증상 완화에 중점을 두고 있으며, 이것 마저도 약물의 효과를 명확하게 파악하는 데 한계가 있다. 환자들을 대상으로 한 문진표나 열화상 카메라의 사용, 손가락의 동맥압을 측정하는 등 다양한 방법이 치료의 효과를 평가하기 위해 시도되었지만 이러한 방법들을 통해 혈류에 대한 정보를 얻을 수 있다고 말하기 어렵다. [2] 이에 혈류를 정량적으로 측정하여 치료 효과를 실시간으로 평가할 수 있는 방법의 개발이 요구되고 있다.

본 논문에서는 PPG (Photoplethysmography)를 기반으로 손의 혈류를 정량적으로 측정하는 시스템을 설계하고 평가하였다. 이 시스템은 말초혈관질환을 진단하고 치료하는 데 도움이 된다. PPG는 인체 내 각 장기에 대한 광흡수율 차이를 바탕으로 하며, 광원은 녹색 가시광선 LED를 사용하였고 광 검출기로는 스마트폰의 카메라가 채택되었다. 손의 평균 PPG 신호 강도는 압력 및 온도 시뮬레이션으로 인한 혈액 흐름의 변화에 따라 계산되었다.

2.연구 방법

대부분의 경우, PPG는 근적외선 영역(NIR)의 빛을 광원으로 채택한다. 하지만 이 연구에서는 근적외선 영역에 비해 상대적으로 파장이 짧고 투과 깊이가 얕은 녹색광을 이용해, 피부 표면의 근처에서 혈액의 부피변화를 더 효율적으로 감지한다. 타겟의 표면에서 반사되어 나오는 빛을 검출하는 광검출기로는 스마트폰 카메라가 채택되어 누구나 손쉽게 시스템을 다룰 수 있도록 하였다. 그림 1은 여기에서 소개하는 시스템의 실험장치를 나타낸다. 주변의 빛을 차단하고 신호의 품질을 높이기 위해 암실 박스 안에서 실험이 진행되었다.

스마트폰 카메라를 이용해 촬영된 손의 영상에서 얻어진 픽셀 데이터는 MATLAB과 python OpenCV 라이브러리를 이용하여 신호처리 되었다. 신호의 노이즈를 최소화하기 위해 사람의 피부색에 해당하는 화소 강도를 기반으로 에지 검출을 수행하였고, 이를 통해 배경영역과 타겟 영역을



그림 1. 이 논문에서 소개된 시스템. 스마트폰 카메라를 통해 획득된 타겟 영역의 화소 강도는 PPG 데이터로 변환된다.

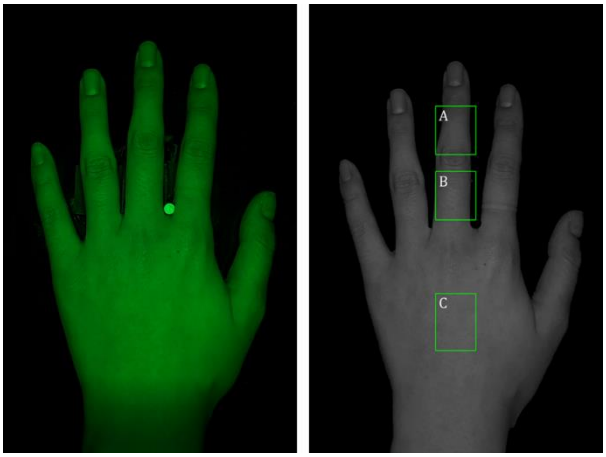


그림 1. 스마트폰 카메라로 얻어진 타겟의 영상 원본과 에지 검출을 통해 배경영역과 분리되어 관심영역으로 구분된 타겟 영역

분리하였다. 밴드패스 필터가 PPG 획득 신호의 맥동 성분을 추출하도록 설계되었다. 또한, 이 시스템이 혈류에 영향을 미칠 수 있는 외부 자극에 대한 반응을 캐치할 수 있는지 확인하기 위해 타겟에 온도와 압력 자극을 가한 뒤, 이에 대한 혈류 변화를 관찰하였다.

3. 연구 결과

손 전체에 대한 PPG 데이터가 그림 3에 나타내어졌다. Raw 데이터에 밴드패스 필터를 적용함으로써 노이즈를 줄이고, 백동에 의한 혈류 정보를 제외한 다른 성분의 영향은 최대한 배제되었다. 피크 검출은 데이터 분화를 통해 수행되었으며, 이를 통해 AC 구성요소의 변화를 보다 명확하게 식별할 수 있다. 피크의 주파수는 평균 약 1Hz이며, 평균 심박수의 범위 내에 있기 때문에 이 시스템은 신뢰할 수 있다고 볼 수 있다.

압력 자극에 의한 혈류변화가 그림 3에 나타내어졌다. 팔뚝에 가해지는 압력은 타겟 영역의 혈압을 증가시켜 화소 강도를 점차 낮추게 되며, 압력이 제거되는 즉시 다시 화소 강도를 증가시킨다. 이는 압력으로 인해 혈관이 막혀 타겟 영역에서 혈액이 흘러나오지 못하게 되고, 따라서 혈액 량이

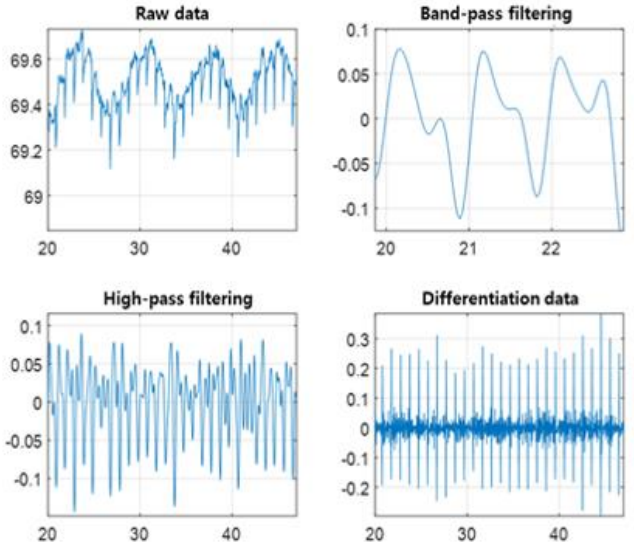


그림 3. 손 전체에 대해 얻어진 PPG 데이터. Raw 데이터는 순차적으로 고역 통과 필터, 저역 통과 필터를 거친 뒤 분화되어 PPG 데이터의 피크가 검출된다.

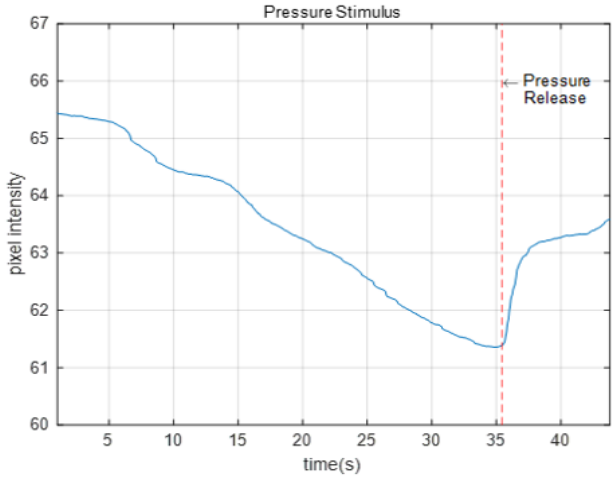


그림 3. 압력 자극에 의한 혈류변화. 압력이 가해짐에 따라 점차 화소 강도가 떨어지다가, 압력이 제거됨과 동시에 즉시 높아짐을 확인할 수 있다.

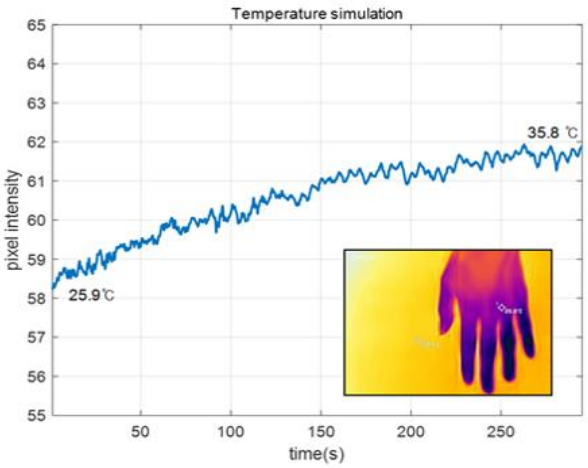


그림 4. 온도 자극에 의한 혈류변화. 온도가 높아짐에 따라 서서히 화소 강도가 증가함을 확인할 수 있다.

증가해 광검출기에 의해 상대적으로 어둡게 측정되기 때문이라고 예상된다. 온도자극에 의한 혈류 변화는 그림 4에 나타나며, 타겟 영역의 표면 온도가 25.9℃일 때 측정을 시작하여 35.8℃에 도달할 때까지 계속하였다. 온도 상승과 동시에 화소 강도가 높아지는 것을 알 수 있으므로, 더 높은 온도에서 혈액 순환이 보다 원활하게 일어나는 것으로 추정할 수 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기 의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 1711139110, KMDF_PR_20210527_0006)

본 연구의 일부 내용은 IEEE EMBC 2022 학회에 발표되었음.

5.참고 문헌

[1] Rozeena Garner et al., "Prevalence risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies", BMJ open, vol. 5, no. 3, pp. e006389, 2015.

[2] B. Coleiro et al., "Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine", Rheumatology, vol. 40, no. 9, pp. 1038-1043, 2001.

P-151

광기반 조직내 혈당변화 추정을 위한 기초 연구

윤용현[1*]

대림대학교 보건의료기기과 [1]

Preliminary study for the estimation of changes in blood glucose in the tissue based on optical measurement

Yonghyeon Yun[1*]

Department of Biomedical Engineering, Daelim University Colledge, Korea

*yhyun@daelim.ac.kr

Abstract

In this paper, a preliminary study was conducted to measure changes in glucose concentration according to bioactivity in tissues using the light attenuation coefficient. Two light sources having different wavelengths were used to distinguish the attenuation of light in living tissue from the attenuation of light by glucose concentration according to Beer's law. Using the light attenuation ratio, a formula was derived that can estimate the glucose concentration according to the wavelength using the light absorption coefficient.

1. 연구 배경

혈액내 포도당 농도 측정 기술은 당뇨병 환자에게 있어 저혈당으로 인해 발생될 수 있는 문제를 예방하고 정상혈당을 유지하기 위한 의료기기로 많이 연구되고 있다. 혈액 내 포도당 농도를 측정하기 위한 센서 기술은 연속 측정과 점 표본 측정으로 구분되며, 이 중 연속측정법은 크게 침습적, 최소 침습적, 비침습적인 방법으로 구분된다. 비침습적인 연속 측정법은 광학적인 방법과 경피적인 방법이 있으며 이중 광학적인 방법들은 빛과 포도당 분자와 상호 작용으로부터 포도당 농도를 구하고 있다[1-2].

그러나, 현재까지 개발된 포도당 농도 측정법은 당뇨병환자의 치료 및 관리를 목적으로 하고 있어 혈액내 포도당 농도를 측정을 대상하고 있어 생체 조직의 활성화에 따른 에너지 소모의 관점에서는 부적합한 실정이다. 포도당이 생체 조직의 에너지원으로 사용될 때는 해당과정을 통해 ATP로 변환되어 이용되는데 이때 조직내 포도당의 농도 저하가 발생될 것으로 예상된다.

따라서, 본 논문에서는 생체 조직이 활성화 됨에 따라 그 에너지원으로 사용되는 ATP를 공급하기 위한 포도당의 해당과정이 포도당 농도 변화를 발생할 수 있다는 가정하에 포도당 농도 변화를 측정하기 위한 이론적 모델을 구하고자 한다.

2. 연구 방법

2-1. 해당과정과 포도당 농도

해당과정은 포도당이 피루브산 2개의 분자로 분해되는 과정으로 이때 생체 조직에서 이용되는 ATP를 생성하게 되며 그 과정은 그림 1과 같다. 포도당을 포함하고 있는 생체 조직은 그 활성 정도에 필요한 에너지원으로서 필요한 ATP를 소모하게 되며 이는 저장된 포도당을 분해하여 농도 저하를 초래하게 된다. 생체 조직내의 포도당의 농도 변화는 그림 1에 나타낸 바와 같이 조직을 투과하는 빛의 감쇠에 영향을 미치게 된다. 또한 포도당을 제외한 생체 조직을 구성하고 있는 물질에 의한 감쇠도 발생하게 되며 이러한 영향으로부터 함께 고려하려 한다면 2개 이상의 광원의 파장을 선택하여 포도당에 의한 빛의 감쇠와 조직에 의한 빛의 감쇠를 도출하여야만 한다.

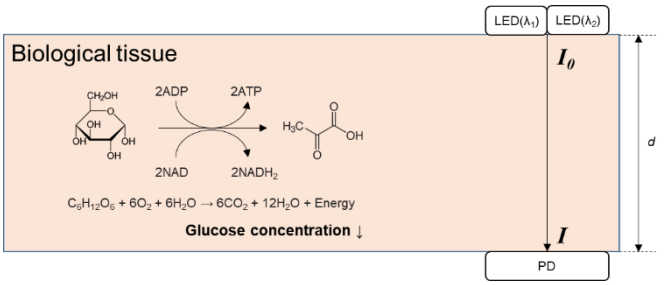


그림 1. 생체조직내 포도당 해당과정과 농도변화

2-2. 생체 조직과 조직 내 포도당의 광 흡수성

빛이 통과하는 물질에서 빛의 감쇠 특성은 Beer-Lambert 법칙을 따르며 식 (1)과 같다.

$$I = I_0 10^{-\varepsilon(\lambda)Cd} \quad (1)$$

여기서, I는 혈액을 통과한 빛의 세기, I_0는 입사광의 세기, $\varepsilon(\lambda)$는 파장 λ에서의 흡수 계수, c는 흡수 물질의 농도, d는 투과거리 이다. 따라서 상대적인 빛의 흡수비 A는 식 (2)과 같다.

$$A(\lambda) = -\log\left(\frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)}\right) = \varepsilon(\lambda)Cd \quad (2)$$

서로 다른 파장 2개의 광원을 사용하여 혈액의 흡광도를 측정하면 각각 광원의 파장에 따라 생체 조직의 평균흡광도와 조직내 포도당의 흡광도를 측정하면 각각의 광원의 파장에 따라, 식(3)과 식(4)와 같이 된다.

$$A(\lambda_1) = \varepsilon_{glucose}(\lambda_1)C_{glucose}d + \varepsilon_{tissue}(\lambda_1)C_{tissue}d \quad (3)$$

$$A(\lambda_2) = \varepsilon_{glucose}(\lambda_2)C_{glucose}d + \varepsilon_{tissue}(\lambda_2)C_{tissue}d \quad (4)$$

여기서, 식(3)과 식(4)로부터 포도당의 농도 $C_{glucose}$는 식(5)를 통하여 구할 수 있다.

$$C_{glucose} = \frac{\varepsilon_{tissue}(\lambda_2)A(\lambda_1) - \varepsilon_{tissue}(\lambda_1)A(\lambda_2)}{\varepsilon_{glucose}(\lambda_1)\varepsilon_{tissue}(\lambda_2)d - \varepsilon_{glucose}(\lambda_2)\varepsilon_{tissue}(\lambda_1)d} \quad (5)$$

식(5)로부터, 광의 투과 길이 d의 크기는 일정하다 가정하면 수광된 빛으로부터 추정할 수 있을 것으로 사료된다.

2-3. 측정 모듈

그림 2는 개발 중인 광 기반 측정 모듈의 광센서부이다. 광원으로부터 발생된 빛은 포토트랜지스터의 수광부를 통하여 측정된 후 마이크로 프로세서의 ADC 입력으로 전달된다. ADC된 신호는 빛의 세기에 비례하며 광원의 파장에 따라 식(2)의 값으로 활용된다. 이 후 식(5)를 활용하여 포도당의 농도를 추정할 수 있도록 한다

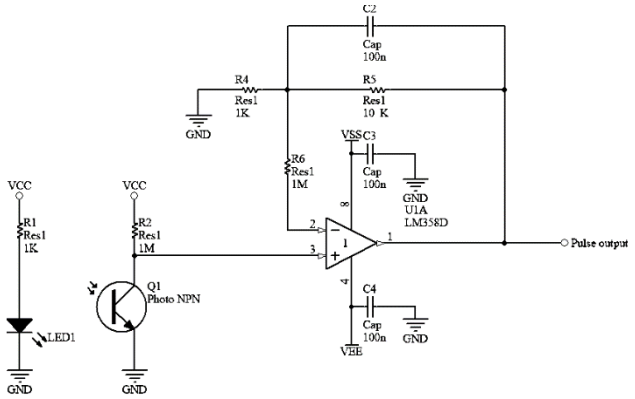


그림 2. 광센서 측정부

3. 연구 결과

본 논문에서는 생체 조직내의 포도당 농도 변화를 빛을 이용하여 측정하기 위한 모델에 대하여 고찰을 실시하였다. 이를 위하여 생체 조직의 빛의 감쇠와 포도당 농도의 변화에 따른 빛의 감쇠를 함께 고려하여 포도당 농도를 추정하기 위하여 2개의 광원을 사용하여 포도당 농도를 구하고자 이론적 접근을 실시하였다. 추후 인체 표면으로부터 일정한 거리에 있는 생체 조직의 활성도에 따른 포도당 농도 변화를 실험적으로 측정하여 측정 모델을 보완해 나아갈 예정이다.

4. 참고 문헌

[1] Oliver, N. S., et al. "Glucose sensors: a review of current and emerging technology." *Diabetic Medicine,Vol* 26, No.3, p. 197-210, 2009

[2] Buda, Rose Anak, and M. Mohd Addi. "A portable non-invasive blood glucose monitoring device." *2014 IEEE Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES)*. IEEE, 2014.

P-152

심음 및 맥파 동시처리 가능한 가시화 소프트웨어 개발

김부성[1], 이수민[1], 웨이춴[2,3], 박희준[2]

계명대학교 대학원 의학과 의용공학전공 [1]

계명대학교 의과대학 의용공학과[2]

주식회사 클레어오디언스 [3]

Development of visualization software capable of simultaneous processing of heart sound and pulse wave

B. S. Kim[1], S. M. Lee1, Qun Wei[2,3] and H. J. Park[2]

Dept. of Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, Keimyung University[1]

Dept. of Biomedical Engineering, School of Medicine, Keimyung University[2]

Clairaudience co., Ltd., South Korea[3]

hjpark@kmu.ac.kr

Abstract

Cardiovascular disease is one of the leading causes of death every year. It is important to detect abnormal signs early by measuring changes in vital signs according to heartbeat. Among previous studies, high-reliability cardiovascular that derives vascular transit time (VTT) by simultaneously collecting PCG signals based on heart sounds and pulse waves using PPG sensors from 20 adults (age: 24-30 years old) and correcting them with a dual deterministic algorithm. However, due to the absence of a software that displays the resulting waveform, it was difficult to confirm the result unless an expert software was used. It is inconvenient for doctors or users unfamiliar with professional software to check waveforms at home or in hospitals. In this paper, we propose a visualization software using C# so that ordinary people and doctors can see the waveforms of heart sound and pulse wave at the same time.

1. 연구 배경

심혈관 질환은 질병으로 인한 사망자 원인 중 매년 1-2위를 차지하는 질환이다[1]. 이로 인한 사망자는 매년 증가되는 추세이며, 이는 일상생활에서의 지속적인 관찰을 통하여 위험인자를 조기에 파악함으로써 최근 의학계의 패러다임에 따라 치료보다는 조기발견을 통해 위험을 예방하는 것이 중요하다.

대표적으로 심혈관 질환을 판별하기 위해 사용되어지는 방법은 관상동맥 조영술이다[2]. 침습적 검사로써, 동맥 혈관에 직접적으로 관을 삽입하여 보는 방법인데 검사를 수행하는 대상자가 시간적, 심리적인 부담이 발생하고 당일 금식 및 일정 기간 동안의 행동제약이 발생하여 일상생활에서 지속적으로 검사하는 것은 불가능하다. 비침습적 검사로는 CT, MRI, 청진기 등을 이용해 질병의 조기진단 및 예방이 가능하다. 특히 청진기는 사용자의 심장 박동으로 간단하고 빠르게 질병을 예측할 수 있어 일상생활에서 지속적으로 질병을 관찰하는데 용의하다.

심혈관 질환의 이상징후를 일상생활에서 지속적으로 관찰하기위해 심장 박동에 따른 생체신호 변화를 측정 및 분석하는 연구가 널리 수행되어지고 있다. 그 중 심음도를 기초한 PCG와 맥파를 PPG센서로 동시에 수집 및 분석하는 연구가 활발히 진행되고있다. PCG(phonocardiogram)는 심장이 뛸 때 생기는 심장음을 측정한 그래프로 심장 판막증, 선천성 심장질환의 진단에 주로 사용된다. PPG(Photo Plethysmo Graphy)는 혈액 농도에 따른 빛 반사, 흡수원리를 이용하여 혈액량을 측정하는 센서이다. 손끝 피부로 빛을 조사하여 빛의 반사량, 투과량을 관찰함으로서 맥파를 측정한다. K. Ajay Babu의 PCG와 PPG 동시측정 방식은 심장의 이상징후 12가지중 20%만 인식한 단일 생체신호 측정에 비해 높은 정확도를 나타내었다[3]. 심음도, 맥파 신호를 이중 결정론적 알고리즘(Dual Deterministic Model Algorithm)으로 분석하여, 심혈관 측정 및 분석에 있어 높은 정확도를 도출한다. 이를 통해 혈관 통과시간(VTT)를 도출 할 수 있어, 이상징후 예측에서 신뢰도가 높고 일상생활에서도 심혈관 질환 검사를 간편하게 수행 할 수 있다[4].

하지만 이러한 실험의 결과로 도출 된 파형을 나타내는 가시성 소프트웨어의 부재로 전문가용 소프트웨어를 사용하지 않으면 결과값을 확인하는데 어려움이 있다. 프로그램에 익숙지 않은 의사나 일반인들은 가정과 병원에서 파형을 확인하는 것에 불편함이 있다.

따라서 본 논문에서는 일반인이나 의사들이 심음, 맥파 파형을 동시에 볼 수 있도록 C#을 이용한 가시화 소프트웨어를 제안한다. C#은 엑셀파일을 읽어오고 데이터를 그래프로 가시화하기에 적절하며, Windows용 실행파일을 생성할 수 있어 사용자 대다수가 사용하고 있는 Windows 실행환경에서 동작하는 프로그램을 작성하는데 적합한 언어이다. 프로그램 내의 각각의 그래프에서 파형을 확인할 수 있고 PCG보다 상대적으로 낮게 측정되어지는 PPG의 값을 증폭하는 알고리즘이 탑재되어, 두개의 파형을 한눈에 볼 수 있도록 지원한다. 이후 BLE등의 통신 모듈과 버퍼 최적화 알고리즘을 통해 실시간으로 그래프가 업데이트되는 프로그램을 개발하고, PCG와 PPG간의 상관관계를 분석하여 질병 예측, 진단을 실시간으로 할 수 있도록 하고자 한다.

2.연구 방법

가시화 프로그램을 만들기 위해서 C#의 Windows Forms를 사용한다. Windows Forms는 마이크로소프트에서 지원하는 윈도우 응용프로그램 개발 GUI로써 윈도우 실행파일 생성 및 엑셀 데이터 컨트롤에도 용이하다. 파형 데이터가 저장 된 엑셀파일을 읽어오고 그래프를 생성하기위해 마이크로소프트 오픈소스 패키지 관리 프로그램 NuGet에서 ExcelDataReader API와 ScottPlot.WinForm API 외부 라이브러리를 추가로 셋팅한다.

그림 1은 Nuget에서 설치한 외부라이브러리를 이용하여

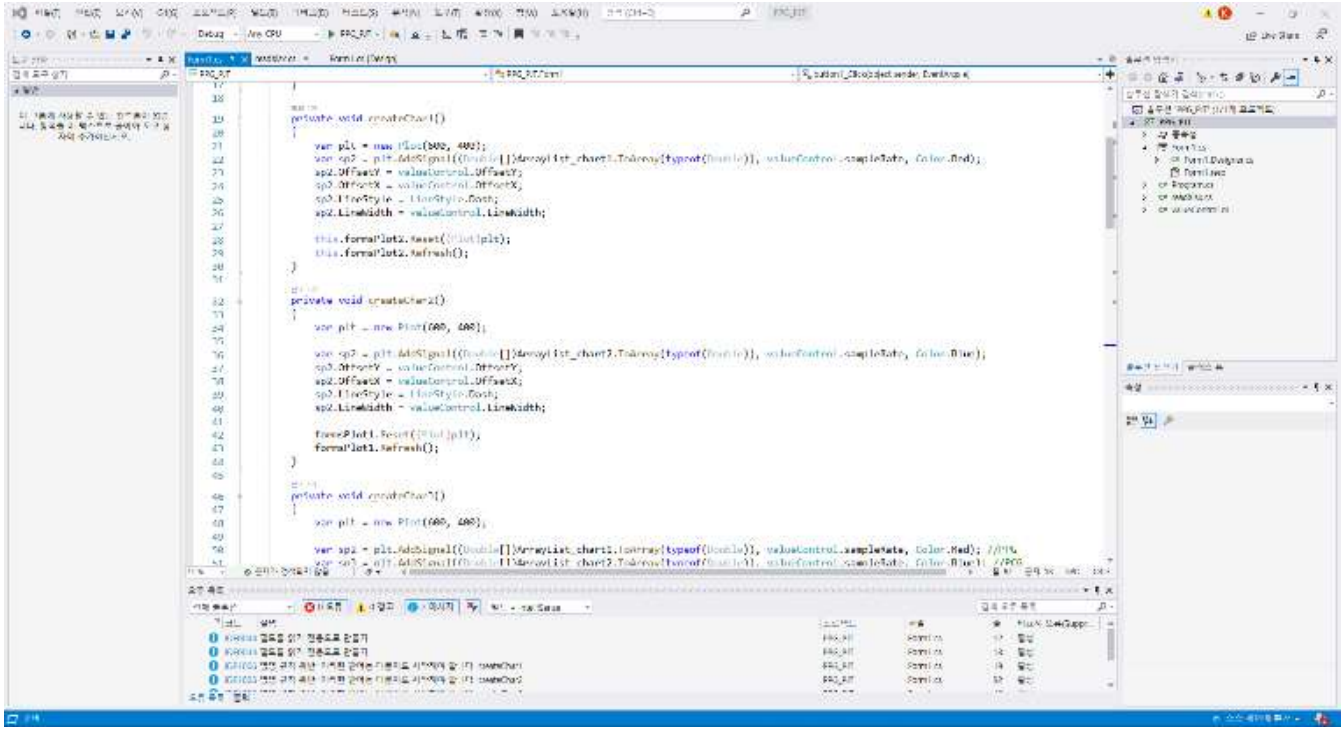


그림 1. C# 소프트웨어 개발환경

개발한 프로그램 소스코드이다. 소스코드가 간소화되고 사용자 인터페이스를 심플하게 구성할 수 있다.

그림 2은 프로그램의 순서도이다. 제안한 프로그램은 동시 측정된 PCG와 PPG를 저장하고 있는 엑셀파일을 읽어와 데이터 값 보정 및 그래프로 가시화하는 구조로 설계되었다. 엑셀파일의 심음, 맥파 측정값으로 각각의 버퍼를 구성하며, 비 정량적인 데이터에 대응하기위해 버퍼는 가변 버퍼로 구성된다. 가변 버퍼 간의 데이터 양의 동기화가 정상적으로 이루어진 것을 확인하기위해 버퍼크기가 일치한지 검사한다. 버퍼의 크기가 동일할 때 각각의 그래프에 가시화한다. 가시화 되는 그래프는 총 3가지로써, PCG그래프, PPG그래프, 동시신호 그래프 순으로 처리되며, 동시신호 그래프에 경우 식(1)과 같이 PPG의 값을 보정 알고리즘을 통해 보정한 후 PCG값과 함께 가시화된다.

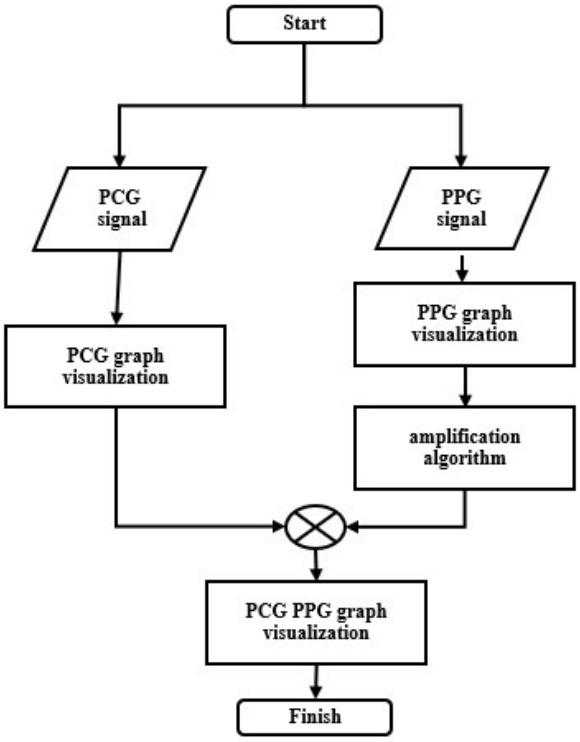


그림 2. 증폭 알고리즘을 적용한 프로그램 순서도

$$ppg_Amp = ppg \times \beta \quad (1)$$

상대적으로 PCG대비 낮게 측정되는 PPG 값을 식(1)과 같이 보강간섭 알고리즘으로 증폭하여 ppg_Amp값을 생성한다. β는 증폭률로써, 심음의 S1피크값에서 맥파신호 수축기의 피크점을 나눠 배율을 구한다. 전처리 된 ppg_Amp값을 ECG와 구성함으로써, 사용자가 측정 된 PCG, PPG값을 동시에 관찰할 수 있다. 각각의 그래프에 해당하는 마루의 파장(λ)의 길이를 이용해 심장에서 혈류가 도달시간인 VTT을 도출 할 수 있다.

소프트웨어 성능평가를 위해 선행연구에서 수집된 PCG와 PPG데이터를 사용한다. PCG와 PPG 데이터를 수집하고자 기저질환이 없는 건강한 성인남녀 20명(남자 : 10명, 여자 : 10명, 연령범위: 24-30세)을 대상으로 데이터 수집 하였다[4]. 프로그램으로 측정된 데이터를 실행하여 각각의 그래프가 원본 데이터와 일치하게 생성되는지 비교 대조하여 성능 평가한다.

3. 연구 결과

그림 3는 제작된 프로그램으로 심음, 맥파 신호를 그래프화 시킨 실행화면이다. 선행연구에서 측정한 PCG, PPG에 대한 1만개의 데이터에 대한 그래프가 도출된다. 붉은색 그래프는 심장 박동을 표현한 PCG 데이터로써 S1, S2 파형의 피크점이 원본 데이터와 동일하게 그래프에서 도출되어지는 것을 확인했다. 푸른색 그래프는 PPG센서로 측정 된 맥파

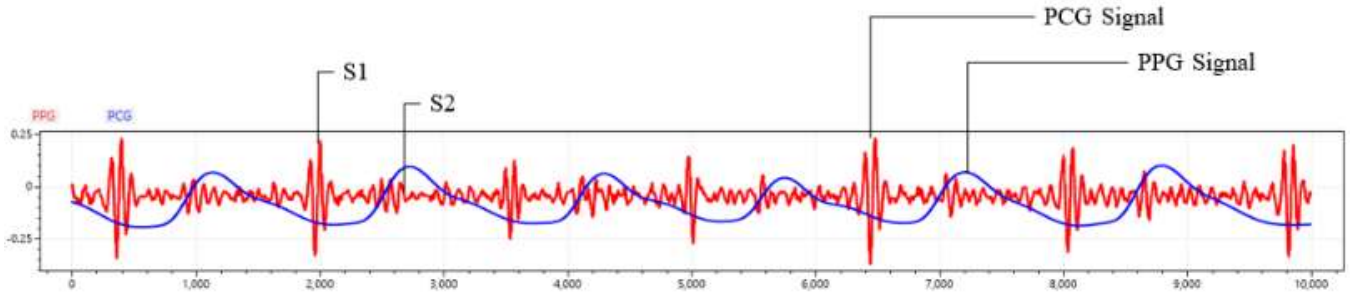


그림 3. 가시화 된 동시신호 처리 그래프

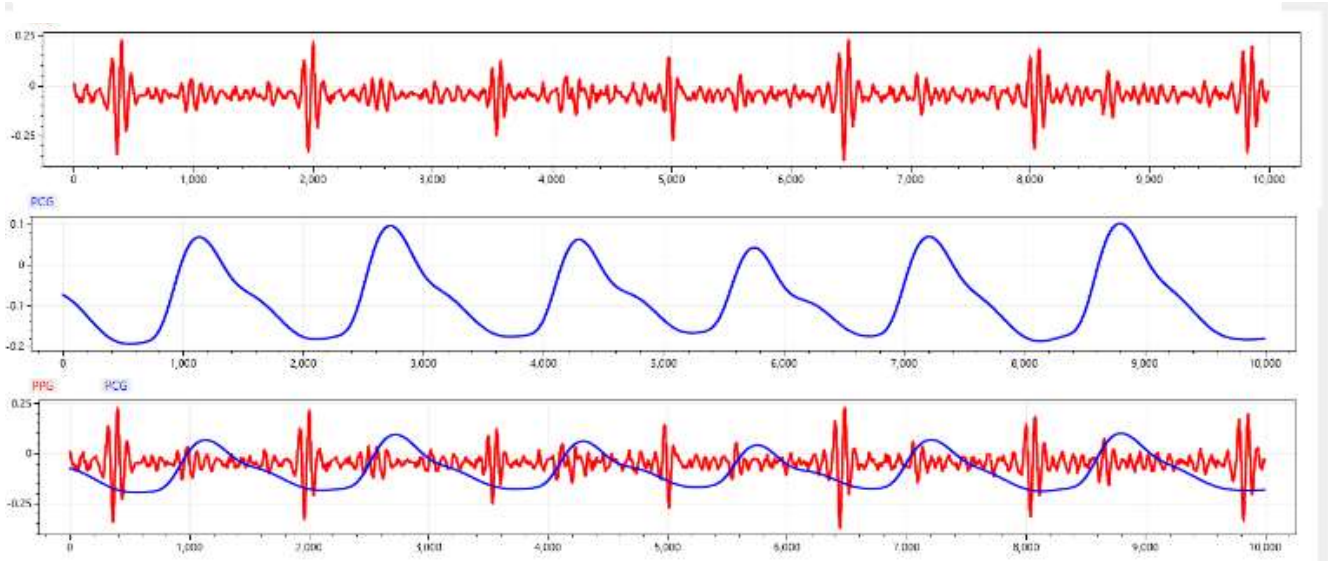


그림 4. 제작 된 소프트웨어 실행화면

값 또한 데이터 값과 피크점의 값이 원본 데이터와 동일하게 출력되는 것을 확인하였다. PPG 데이터를 증폭하여 PCG와 같은 좌표에서 그래프화 시켜 사용자가 두개의 신호를 동일한 그래프에서 확인 할 수 있었다.

프로그램의 성능평가를 확인하기 위해서 심음 데이터의 개수에 따라 구간별로 나누었다. 테스트 데이터의 개수는 1만개, 2만개, 6만개, 10만개, 20만개, 120만개의 데이터 셋으로 실험하였고 그림 4와 같이 실행화면에 원본 데이터와 일치하게 그래프가 가시화되는 것을 확인하였다. 데이터셋의 개수에 따라 그래프를 가시화하는데 소요되어지는 시간을 측정하여 구간별 성능평가를 표 1과 같이 진행했다. 구간별 데이터셋을 각각 10회를 실험해 소요시간의 평균치로 결과를 도출했다. 결과적으로 1만개 1.99초, 2만개 2.84초, 6만개 3.59초, 10만개 4.62초, 20만개 6.58초, 120만개에서는 27.23초가 소요되어 120만개의 데이터를 보정알고리즘을 통해 그래프로 가시화 하여도 30초 미만의 우수한 성능을 보였으며 전문가용 프로그램과 일치하는 그래프를 도출 할 수 있었다.

표 1. 수신되는 데이터 개수에 따른 그래프 생성 시간

데이터 개수 (단위 : 만)	시간 (단위 : 초)
1	1.99
2	2.84
6	3.59
10	4.62
20	6.58
120	27.23

4. 결론

본 논문에서는 측정 된 PCG와 PPG를 동시에 모니터링 할 수 있는 C# 프로그램을 제안하였다. 제안한 프로그램의 성능평가를 선행연구 된 남녀 20명을 대상으로 수집한 데이터를 기반으로 실험을 진행하였다. 엑셀파일에 저장된 PPG, PCG데이터를 기반으로 총 3개의 그래프가 생성된다. 심음을 기반으로 PCG파형 그래프, 맥파를 나타내는 PPG 파형 그래프, 상대적으로 낮게 나타나는 PPG데이터를 증폭알고리즘을 통해 보정하여 PCG와 동일한 좌표에서 가시화하는 그래프로 구성된다. 동시신호처리 그래프의 경우 PPG 맥파의 피크점과 PCG 심음 S2피크점이 같은 x좌표에서 나타나는 것을 확인했다. 심음과 맥파의 데이터셋의 개수에 따라 성능을 확인하기 위해 1만개, 2만개, 6만개, 10만개, 20만개, 120만개 데이터셋에 대하여 보정알고리즘을 적용하여 그래프를 가시화 실험을 진행했다. 그 결과 최대 120만개의 데이터셋에서 30초이내에 그래프를 가시화하는 우수한 성능을 나타내는 것을 확인했다.

그러나 현재 제안한 프로그램을 사용하였을 때, 측정이 완료된 후 데이터 엑셀파일로만 프로그램이 실행된다는 한계점이 있으므로, 향후 연구로 실시간으로 데이터를 전송 받아 그래프를 가시화할 수 있도록 프로그램을 보완할 예정이다. 또한 가시화된 그래프의 PPG와 PCG의 피크점을 계산하는 VTT 알고리즘을 생성해 부정맥, 대동맥협착증, 승모판막협착증 등 다양한 대상군의 데이터베이스를 구축해 기저질환을 실시간으로 예측하는 알고리즘을 적용해 질병예상 기능을 추가 할 수 있도록 할 예정이다.

5. Acknowledgements

본 논문은 2022년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업(2022RIS-006)과 시장 연계미래 바이오 기술개발(2021M3A9G1015618), 중소벤처기업부(S3247139) 재정 지원으로 이루어진 연구 결과입니다.

6.참고 문헌

[1] The story on the World Health Organization(2020), https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (accessed December 9, 2020).

[2] 서울대학교병원, 「관상동맥 조영술」, http://www.snuh.org/health/nMedInfo/nView.do?category=TEST&medid=BA000116, (2022-04-08)

[3] S. Mangione and L.Z. Nieman, “Cardiac Auscultatory Skills of Internal Medicine and Family Practice Trainees: A Comparison of Diagnostic Proficiency,” Jama, Vol. 278, No. 9, pp. 717-722, 1997.

[4] 이수민, 웨이췬, and 박희준. "혈관 통과 시간을 활용한 고정확도 제 1 심음 및 제 2 심음 자동식별 알고리즘 개발." 멀티미디어학회논문지 24.11 (2021): 1500-1507.

맥파를 활용한 심음 시뮬레이션 시스템 기초 설계

김민석[1*], 나강오[2], 이상원[1], 김유진[3], 웨이춴[2,4]
계명대학교 컴퓨터공학과[1], 계명대학교 의용공학과[2],
계명대학교 산학협력단[3], 주식회사 클레어오디언스[4]

A Basic Design of Heart Sound Simulation System Using Pulse Wave

MinSeok Kim[1*], GangOh Na[2], SangWon Lee[1], YouJin Kim[3], Qun Wei[2,4]
Dept. of Computer Science and Engineering, Keimyung University[1], Dept. of Biomedical Engineering, Keimyung University[2],
Industry-Academic Cooperation Foundation, Keimyung university[3], Clairaudience Co., Ltd.[4]

Abstract

Since heart disease is directly related to life, continuous monitoring is essential. In general, early diagnosis and monitoring of heart disease require regular consultation with a specialist and examination through specialized equipment. Therefore, wearable devices such as smartwatches and health bands that allow individuals to quickly and conveniently check their heart conditions during daily life are being developed. However, users lack training on accurate device usage or analysis of measured signal results, and the importance of continuous heart condition monitoring is often not recognized. Therefore, in this paper, we propose a design of a cardiac sound simulation system using pulse waves to induce interest in continuous heart condition monitoring. When a systolic peak is detected in the PPG sensor, the proposed system outputs a cardiac sound like an actual heartbeat. In addition, it is implemented so that the user can check the visualized data by calculating the heart rate from the pulse wave signal measured simultaneously and transmitting it to a dedicated application using Bluetooth communication.

1. 연구 배경

심혈관질환으로 인한 사망률은 지속적으로 증가하는 추세인 만큼 지속적인 심장 상태 관찰을 통해 위험 인자를 파악하고 관리하는 것은 중요하다[1]. 일반적으로 심혈관질환의 조기 진단 및 모니터링을 위해 관상동맥 촬영, 심혈관 조영술과 같은 검사 방법이 활용되고 있다. 이러한 검사 방법은 대상자가 정확한 검사 결과를 알고 적절한 조치를 취할 수 있다. 그러나 검사 장비가 가정용 의료기기에 비해 부피가 크고, 검사 결과 해석을 위해 전문 인력이 필요하므로 정기적으로 병원에 방문해야 하며, 검사 비용으로 인해 대상자의 경제적인 부담이 있다.

이를 해결하고자 광전용적맥파 (Photoplethysmography, PPG)나 심전도(Electrocardiogram, ECG) 센서를 부착한 웨어러블 기기도 활발히 개발되고 있다. 이는 웨어러블 기기인만큼 편의성이 높고 일상생활 중 쉽게 심장 상태 모니터링이 가능하지만, 사용자가 검사 기능에 대해 인지하지 못하거나, 결과 분석을 위한 배경 지식이 부족하여 기능의 활용도가 낮다.

최근에는 질병 관리청에서도 심혈관질환의 사망률 증가로 인한 심각성을 인지하고, 일반인들을 대상으로 심장 관리에 대한 중요성과 심장 구조에 대한 기본적인 교육을 위해 자체 동영상도 제작하였다[2]. 이러한 교육 영상을 통해 기본적인 이론 지식과 식습관의 중요성 등은 습득할 수 있지만, 실제 심장박동 구조나 모니터링의 중요성을 깨닫기에는 한계가 있다.

따라서 본 논문에서는 지속적인 심장 상태 모니터링이 이루어지기 위해 순환계통의 특성을 쉽게 이해하고 흥미를 유발할 수 있는 맥파를 활용한 심음 시뮬레이션 시스템을 제안하였다. 제안한 시스템은 사용자의 맥파 신호를 측정하고, 개발한 피크 검출 알고리즘을 통해 측정된 맥파 신호에서 수축기 피크를 감지한다. 수축기 피크마다 한 번의 심장박동이 이루어진다는 원리를 바탕으로 SD 카드에 저장된 심음 소리를 이용해 실제 사용자의 심장박동처럼 스피커로 출력한다. 또한 동시에 블루투스 통신을 이용해 측정된 맥파 신호와 심박수를 전용 안드로이드 앱으로 전송함으로써 사용자에게 가시화된 데이터를 제공한다.

2. 연구 방법

2-1) 하드웨어 설계

제안한 시스템은 한 번의 심장박동으로 인해 맥파의 수축기 피크가 한 번 나타나는 원리를 기반으로 하였으며, 전체 시스템 개념도는 그림 1 에 나타냈다. 사용자의 맥파를 측정하기 위해 선택한 PPG 센서(MAX 30101, Maxim Integrated, USA)는 내장된 IR LED 와 Photodiode 를 이용하여 870 ~ 900 nm 의 적외선을 방출하고 반사되는 적외선량을 감지함으로써 맥파 신호를 나타내는 방식이다. 또한, PPG 센서에 내장된 Photodiode 는 870 ~ 900nm 파장대에서 양자효율이 우수하여 맥파 측정에 적합하다.

PPG 센서를 통해 측정된 맥파 신호는 ADC(Analog-to-Digital Converter)에서 디지털 신호로 변환하고 I^2C(Inter-Integrated Circuit) 통신 환경을 이용하여 MCU(ARM Cortex-M4, ARM, UK)에 전송된다. 전송된 데이터는 피크 측정 알고리즘을 적용함으로써 심박수 데이터를 계산하고, 계산된 심박수는 Bluetooth 통신 환경을 이용해 전용 안드로이드 앱으로 전송된다. 그리고 맥파의 피크 지점이 감지될 때마다 SD 카드에 저장된 심음 파일이 재생될 수 있도록 I^2S(Integrated-Interchip Sound) 통신 환경을 이용해 DAC(Digital-to-Analog Converter)를 과정을 거친다. 이후, 처리된 데이터는 AMP 로 전송되고 스피커를 통해 사용자가 청취할 수 있는 소리로 출력된다.

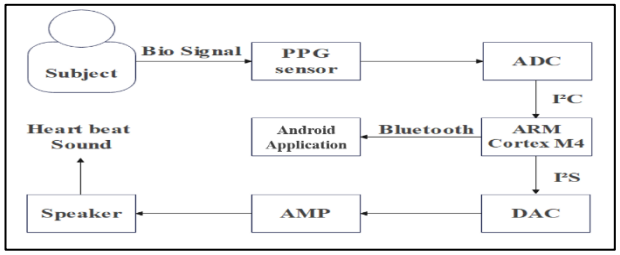


그림 1. 제안한 심음 시뮬레션 시스템 개념도

2-2) 피크 감지 알고리즘 개발

측정된 맥파 신호에서 수축기 피크를 추출하고 심박수 계산을 하기 위해 피크 감지 알고리즘을 제안하였으며, 제안한 알고리즘의 순서도는 그림 3 에 나타냈다.

제안한 알고리즘은 초기 실행 시, 주위 환경에 따른 노이즈 제거 및 정확한 심박수 계산을 위해 5 초 동안 샘플링을 실시하여 임계치와 평균값을 계산한다. 이후, 계산된 임계치와 평균값을 기준으로 설정하고 반복적으로 알고리즘이 수행되도록 설계하였다. 또한, 신호의 실시간 측정 및 처리 과정에서 시간 지연 문제를 방지하기 위해 2 개의 Thread 를 기본 구조로 설계하였다. 2 개의 Thread 중 Main Thread 에서는 버퍼에 적재된 맥파 신호의 필터링과 피크를 검출하고, Sub Thread 에서는 PPG 센서를 통해 측정된 맥파 신호를 저장한다. 버퍼에 적재된 맥파 신호는 필터링 및 심박수 계산 과정 전, 원신호 상태인 맥파 신호를 안정화 하여 이동평균을 통한 노이즈 처리 작업 피 및 피크 추출 작업을 원활하게 하기위해 식(1)을 적용하여 정규화 과정을 진행하였다.

$$Z = buffer[i] - \left\{ \frac{1}{n} \left(\sum_{k=i-n}^{i} buffer[i] \right) - b \right\} \qquad (1)$$

식(1)에서 Z 는 측정되어 $buffer$ 에 적재된 i 번째 맥파 원신호가 정규화 과정을 거쳐서 나타나는 신호이다. n 은 정규화 기준을 잡기 위한 이동평균을 구하는 배열의 크기이고 m은 정규화를 진행할 대상이다. 이후 기준을 잡을 위치를 b로 설정하고 기준 위치와 이동평균의 차이를 통해 정규화를 진행한다. 이를 통해 정규화 된 맥파 신호는 필터링 평균값에 b 를 더한 후 이를 통해 임계 값을 설정하여 수축기 피크를 추출하게 되고, 심박수를 계산한다.

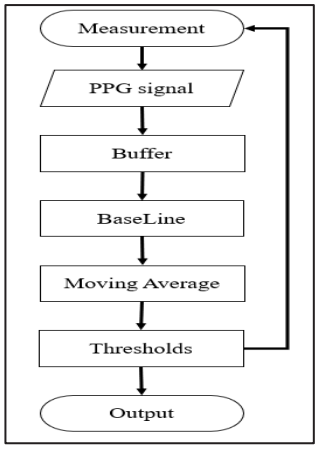
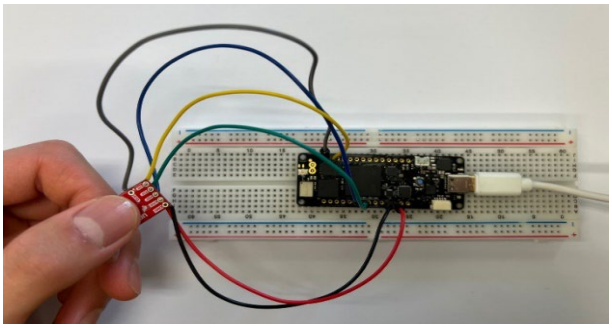


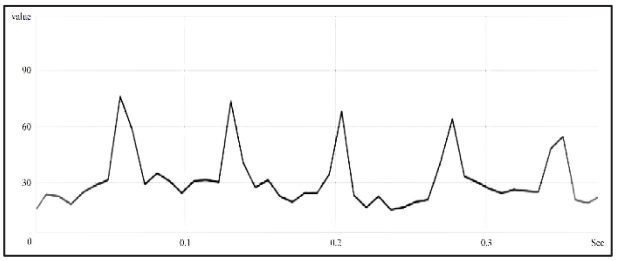
그림 2. 제안한 피크 측정 알고리즘 순서도

3. 연구 결과

그림 3 은 사용자의 맥파 데이터를 기반으로 한 성능 결과이다. 그림 3(a)는 사용자의 맥파 데이터를 수집하기 위한 PPG 센서와 ARM Cortex-M4 가 탑재된 보드이다. PPG 센서의 Breakout board 는 크기가 약 2.54cm * 1.27cm 으로 소형이며, 사람의 손가락과 손가락이 아닌 물체를 구분하는 기능이 있어 소형 생체계측 디바이스를 제작하기에 적합하다. 그림 3(b)는 측정된 원신호를 정규화 및 필터링 과정을 거쳐 나온 데이터이다. 이후 설정된 임계점으로 피크를 계산한 뒤 BPM 과 주기를 특정해내고 소리가 재생되는 것을 확인할 수 있다. 그림 3(c)는 하드웨어에서 정규화된 데이터를 BLE 통신으로 안드로이드 어플에 전송되고, 데이터를 바탕으로 차트와 텍스트로 가시화된 사진이다.



(a) 펄스 신호 측정 및 처리 위한 하드웨어 구성



(b) 개발한 알고리즘 통해 정규화된 펄스 신호



(c) 구현된 맥파 신호 출력용 안드로이드 어플

4. Acknowledgements

본 논문은 2022 년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업(2022RIS-006)과
시장연계미래바이오기술개발(2021M3A9G1015618),
중소벤처기업부(S3247139) 재정 지원으로 이루어진 연구 결과입니다.

5.참고 문헌

[1] 건강보험심사평가원,” 9월 29일 ‘세계 심장의 날’, 통계로 알아보는심장질환”,2021,https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020041000100&brdScnBltNo=4&brdBltNo=10428&pageIndex=1

[2]교육부 학생 건강정보센터,”어린이 심혈관질환 예방관리 동영상교육자료”,2021.09.01,https://www.schoolhealth.kr/web/search/selectTotalSearchList.do?bbsId=&lstnum1=3424&pageIndex=1&pageUnit=10&sortOrder=&searchWrd=%EC%8B%AC%EB%87%8C%ED%98%88%EA%B4%80

소리 자극에 따른 의식적 호흡이 심박수에 미치는 영향

이다혜[1*], 오홍준[1], 김진영[1], 류현찬[1], 윤희남[1]
상명대학교 휴먼지능정보공학과[1]

Effects of conscious breathing on heart rate due to sound stimulation

Dahye Lee[1*], Hongjun Oh[1], Jinyoung Kim[1], Hyunchan Ryu[1], Heenam Yoon[1**]
[1]Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Korea
*202110863@sangmyung.kr, ** h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

Biological information related to the activities of the autonomic nervous system includes heart rate and respiratory rate. Among them, breathing is controlled unconsciously, but it is one of the biological signals that can be arbitrarily controlled. Although it is known that breathing patterns change due to changes in autonomic nervous system activity, studies have reported that respiratory control affects autonomic nervous system activity. In addition, there is a deep relationship between breathing and cardiovascular, and there is growing evidence that changes in breathing can affect cardiovascular variability. Based on these characteristics, we will analyze the effect of the auditory stimulation method for controlling the user's respiratory cycle on heart rate changes. As a result of the analysis, the heart rate was significantly decreased in the situation with auditory stimulation.

1. 연구 배경

호흡은 생리적 요소를 포함해 정신과 심리 상태까지 조절할 수 있는 역할을 할 수 있다. 호흡의 리듬은 심장박동의 리듬과 연관성이 높다. 호흡을 하는 과정에서 신체 외/내부의 물리적 압력 변화나 생리적 반사에 의해 심박수 혹은 혈압 등이 간접적으로 영향을 받는다. 이를 배경으로 치료수단으로서 호흡 조절의 가능성에 대해 다양한 시도가 모색되어왔다. 호흡 치료의 효과를 규명하기 위해 심박변이도(Heart rate variability; HRV)로 신체의 상태를 파악하려는 시도가 있는 반면에 오히려 심박변이도를 바탕으로 호흡을 조절하여 치료효과를 극대화하려는, 바이오피드백(Biofeedback)과 같은 적극적인 시도들도 있다[1].

호흡을 유도하는 자극원들 중에서 청각이 갖는 장점이 있다. 청각자극은 시각자극보다 덜 예민하고 대상자가 의지로 제한할 수 있는 가능성이 낮다. 시각자극은 환경적 요인, 인지적 요인이 작용하여 사람마다 다른 반응을 유도한다. 하지만 청각자극은 사람들이 공통적으로 받아들이는 부분이 많아서 다른 자극원들보다 호흡을 유도할 때 높은 접근성과 쉬운 통제를 보여준다[2].

호흡은 흡기와 호기로 나뉜다. 호흡이 빠를 때는 흡기와 호기가 대칭적으로 반복되는 패턴을 보이지만 호흡이 느릴 때는 흡기-호기-정지 상태로 호흡이 반복된다. 이런 호흡의 특성으로 호흡을 가이드하는 청각자극 또한 이를 반영해야 한다고 판단될 수 있다. 따라서, 본 연구에서는 대상자가 호흡을 따라할 수 있는 청각자극 가이드를 제공한다. 자율신경계의 활동을 평가할 수 있는 심박수가 청각 자극의 형태에 따라 유의한 차이를 보이는지 평가하고자 한다.

2. 연구 방법

대상자 4명(남2, 여2)에 대한 생체신호를 수집하였다. 대상자들은 실험실에서 세 종류의 실험을 동일하게 진행하였고, 실험이 진행되는 동안의 리드 2 심전도와 흉곽 호흡 신호를 바이오팩 장비를 이용하여 측정하였다. 모든 실험은 15분씩 진행했고 실험 사이에 휴식시간이 부여됐다. 실험은 3개의 세트(Baseline – 자극1 – 자극2)로 구성된다. Baseline 실험은 별도의 청각 자극이 없는 상황에서 생체신호를 수집하였다.

청각 자극은 갈색소음(brown noise)을 활용하였다. 대상자의 호흡을 실시간으로 측정하여 호흡수를 계산하고 대상자의 현재 호흡수보다 5% 느린 주기로 갈색소음의 크기가 증가/감소하도록 설계하였다. 자극 1은 갈색소음 크기가 증가/감소하는 형태가 대칭적으로 설계되었다. 자극 2는 갈색 소음 크기가 증가/감소/정지 구간으로 구성되면, 증가/감소/정지 구간의 시간은 대상자의 현재 호흡수를 기반으로 결정된다. 예를 들어, 대상자의 호흡 주기가 짧으면 증가/감소 구간으로만 구성되고, 호흡 주기가 느려짐에 따라 증가/감소/정지 형태로 자극 신호가 생성된다.

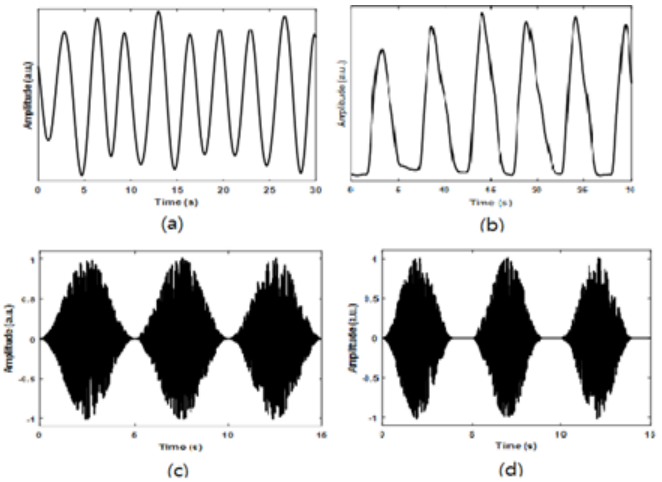


그림 1. (a)빠른 호흡 신호 예시(0.3Hz), (b)느린 호흡 신호 예시(0.2Hz), (c)흡기/호기에 따라 자극신호의 크기가 증가/감소하도록 설계된 자극1, (d)흡기/호기/정지에 따라 자극신호의 크기가 증가/감소/유지되도록 설계된 자극2

각 실험에서 측정한 심전도는 필터링(0.5~35Hz)을 한 후 자동화 방법으로 심박 위치를 검출하고 수기로 보정하였다. 샘플링 주파수는 500Hz이다. 각 실험에 대해 30초 간격으로 평균 심박수를 계산하고 실험을 기준으로 대상자들의 평균심박수를 합친 후 평균 심박수의 통계적 유의성을 평가하였다. 자극의 유/무가 평균심박수의 감소에 영향을 주는지 보기 위해 평균심박수를 회귀분석하여 구한 기울기를 비교하였다. 이 때, 시작이 1이 되도록 하기 위해 대상자 별로 각 실험의 평균심박수의 첫번째 값으로 평균심박수를 전체적으로 나눠줬다.

3. 연구 결과

자극 1에서 평균심박수는 67.1425(Beats per minute, Bpm)로 관찰됐고, Baseline에서 76.3005, 자극2에서는 67.1142로 관찰됐다. 실험간 평균심박수의 분산분석(anova)을 한 결과 Baseline과 자극1, 2 간의 p-value는 0.0000값이 나왔다 (p<0.005).

	자극1	Baseline	자극2
평균	67.1425	76.3005	67.1142
표준편차	5.9611	9.4140	6.2861

표 1. 세 실험의 평균심박수의 평균과 표준편차

	1&2	1&3	2&3
p-value	0.0000	1.0000	0.0000

표 2. 세 그룹간의 p-value

1(자극1의 평균심박수), 2(Baseline의 평균심박수), 3(자극2의 평균심박수)

대상자 4명 중 2명은 Baseline보다 자극 1의 실험에서 평균심박수가 더 빨리 감소하는 양상을 보였다. 자극 2는 평균심박수의 감소에 영향을 미치지 않았다. 대상자 모두에게서 청각 자극이 있을 때가 없을 때보다 평균심박수의 빠른 감소 경향을 보여준 것은 아니지만 자극의 존재가 평균심박수에 영향을 끼치는 결과는 얻을 수 있었다.

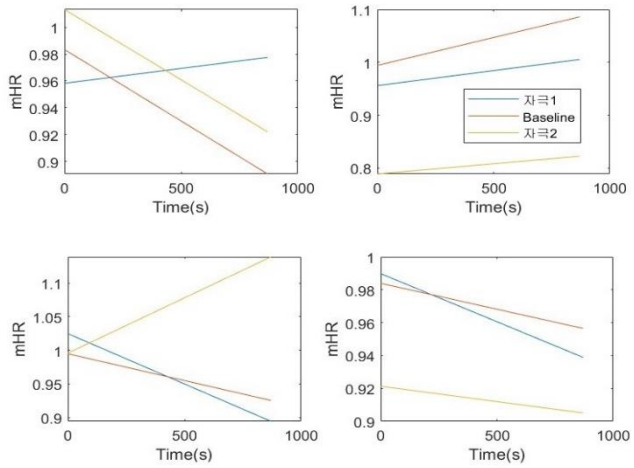


그림 2. 회귀분석결과로 얻어진
대상자 4명의 실험별 평균심박수의 기울기

4. 토의

유도 자극이 없는 Baseline에 대비하여 자극이 있을 때(자극 1, 자극 2), 평균 심박수는 유의하게 감소한다. 이는 대상자의 호흡을 청각 자극을 통해서 점진적으로 느리게 유도하는 것이 심박수의 감소에 영향을 미칠 가능성이 있음을 보여준다. 하지만 자극 1과 2 사이에는 통계적 유의한 차이는 없었다. 그렇기에 특정 청각 자극이 심박수를 더 유의하게 낮춘다고 판단할 수는 없다. 이런 점을 바탕으로 심박수가 감소하는 패턴이 자극의 종류에 영향을 받는지 분석하고자 한다. 또한 대상자의 호흡에 따라 유도된 청각 자극이 평균심박수의 빠른 안정화에 영향을 미치는 결과를 얻었다. 이는 자율신경계과의 관계성을 근거로 심박변이율 지표를 이용하여 자율신경계 활동에 대한 분석을 할 필요성을 얻을 수 있다. 호흡 주기를 조절한 청각 자극이 대상자의 진정과 안정에 도움을 준다면 이는 수면 잠재기(Sleep onset latency)를 단축시킬 수 있는 방법으로 사용될 수 있다.

5. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2020R1G1A1099951).

6. 참고 문헌

[1] Ji. Kim et al., “The Effects of paced Breathing in Specific Respiration Rate Variability: A pilot Study.” Journal of Sasang Constitutional Medicine, Vol 28, No.2, p.123-131,2016

[2] Jea. Kim et al., “Auditory impulse by Relaxed on Heart rate Pattern Guidance.” HCI, p.158-162, 2008

P-155

필터계수가 심탄도의 평균심박수 계산 성능에 미치는 영향 분석

김진영[1*], 류현찬[1], 오홍준[1], 이다혜[1], 윤희남[1]

상명대학교 휴먼지능정보공학과[1]

Effect of Filter Coefficients on Heart Rate Measurement in Ballistocardiogram

Jinyoung Kim[1*] , Hyunchan Ryu[1], Hongjun Oh[1], Dahye Lee[1], Heenam Yoon[1]

[1]Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Korea

[*]heather042@naver.com, [**]h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

Heart rate indicators are necessary for health diagnosis such as cardiovascular diseases and sleep disorders. Ballistocardiogram (BCG), unobtrusive measure of heart activity, could provide heart rhythm-related information. In general, the signal is processed with fixed filter coefficients without considering measurement situation. However, it is known that the BCG showed different waveforms according to various factors such as different postures, individuals, and devices. In this paper, we hypothesized that the appropriate filter coefficients could be different for each individual. BCG and Electrocardiogram were measured from 9 subjects in sleep (approximately 8 hours for each individual). Mean heart rate (mHR) was calculated from the BCG signal which processed with 10 combinations of filter coefficients. We compared the filter coefficients which showed the highest agreement between mHR from BCG and ECG. In addition, we also obtained mHR from BCG processed with common filter coefficients and compared the performance result with that of appropriate filter coefficients. The result revealed that the appropriate filter coefficients were different for each individual. In addition, values of intraclass correlation coefficients were significantly higher when using appropriate filter coefficients than that using common filter coefficients (Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.01$). In future study, we intend to use this study for applying appropriate filter coefficient according to the measurement situation by applying the automation method.

1. 연구 배경

심혈관계 정보는 사용자의 스트레스 상태를 분석하거나, 수면 장애를 진단하거나 심혈관계와 관련한 질병을 진단하는 등에 사용된다. 건강관리의 주체가 의료기관이나 의료전문가를 벗어나 개인으로 확장되어가는 의료시장의 트렌드상, 심혈관계 역학정보를 일상생활에서 얻기 위해서는 보다 간편하고 무구속적인 방식이 유리하다. 무구속적으로 심장 활동 상태를 모니터링하는 기술은 심전도와 심탄도를 중심으로 연구되고 있다.

심탄도는 비접촉식 방식으로 심장 활동을 기록한 신호이다 [1]. 심탄도로부터 심박 간격을 검출할 수 있고, 이를 이용하여 자율신경계 활동을 평가할 수 있다. 이를 위해 최초 심탄도 신호를 필터링하고, 신호를 가공하여 심박 위치를 검출하는데, 정확한 심박 위치를 검출해야 양질의 생체 정보를 획득할 수 있다. 그에 따라 정확한 심박변이율 지표를 계산할 수 있고, 자율신경계 활동 평가가 가능하다. 하지만, 압전센서를 통해 신호를 수집하는 심탄도는 대상자의 위치, 자세, 상태 등에 따라 파형이 달라진다고 알려져 있다 [2]. 다양한 상황에서 측정된 심탄도를 일관된 방식으로 처리하여 추출한 신호로부터 좋은 품질을 기대하기에는 한계가 있다.

본 논문에서는 심탄도 데이터에 다양한 필터 계수 조합을 적용하여 처리함으로써 심탄도 데이터에 따라 적합한 필터 계수가 다름을 확인한다. 향후, 자동화 방법을 적용하여 대상자와 상황에 따라 적합한 필터계수를 선정하는데 활용하고자 한다.

2. 연구 방법

연구에 사용된 데이터는 9명의 대상자(남자 5명, 여자 4명)로부터 약 8시간동안의 밤 수면 중 침대 다리 하단에 설치된 load-cell에서 수집되었다. 데이터는 250Hz로 기록된 심탄도와 수면다원검사에서 250Hz로 기록된 심전도로 구성되었다.

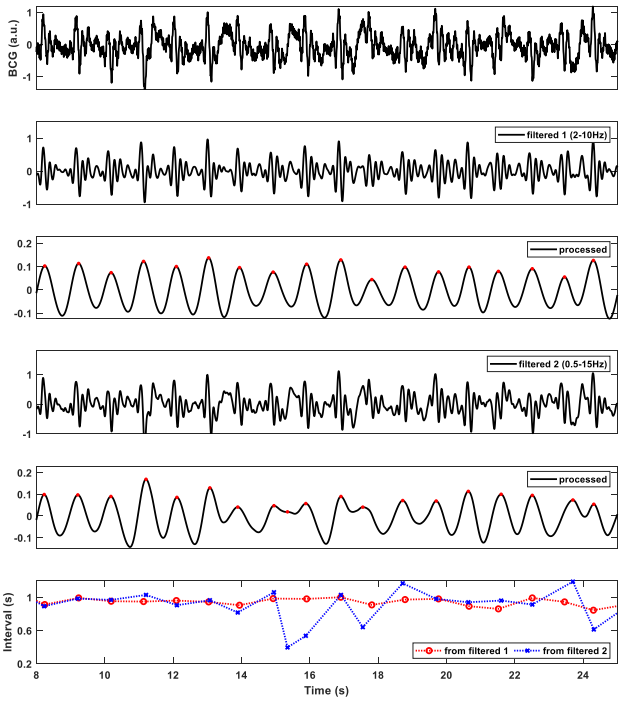


그림 1. 동일한 심탄도를 2-10Hz 필터로 처리했을 때와 0.5-15Hz 필터로 처리했을 때의 심박간격 차이

심탄도 데이터는 잡음제거를 위해 대역 필터를 통과한 뒤 절대값처리, 이동평균연산을 차례로 적용하여 심박 위치

검출이 용이하도록 가공하였다. 처리된 신호에서 심박 위치를 검출하고, 심박 간격을 계산하되, 신호의 주기성, 움직임 여부를 판단하여 노이즈 구간의 심박 간격은 제거하였다 (그림1). 본 연구에서는 잡음제거를 위한 필터링 과정에서의 저대역 필터계수와 고대역 필터계수를 여러 조합으로 변경하여 적용하고, 30초 단위로 평균 심박수를 계산하였다. 저대역은 0.5~3Hz, 고대역은 10~30Hz 사이에서 필터계수를 결정하여 10개의 필터 조합을 선정하였다(표1). 한편, 비교 기준이 되는 필터의 계수는 2~15Hz로 하였다.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	기준
저역필터	0.5	1.5	1.5	1.5	1	2.5	2	2	3	3	2
고역필터	15	15	25	30	20	15	20	30	25	30	15

표 1. 10가지 필터 계수 조합

대상자의 심탄도 데이터에 대해 각각의 필터조합을 적용하여 얻은 평균 심박수 중에서, 심전도 데이터에서 수기로 검출한 평균 심박수와 가장 일치도가 높은 필터계수를 찾았다. 마지막으로, 심탄도데이터를 최적의 성능을 보인 필터계수로 처리하여 얻은 평균 심박수와 심전도 데이터에서 얻은 평균 심박수의 급내상관계수를 계산하고, 심탄도데이터를 기준 필터 계수로 처리하여 얻은 평균 심박수와 심전도 데이터에서 얻은 평균 심박수의 급내상관계수를 계산하여 서로 비교하였다.

3. 연구 결과

대상자에 대한 최적의 성능을 보인 필터계수는 표 2와 같다. 대상자에 따라 우수한 평균 심박수 결과를 보이는 필터계수의 조합이 다름을 확인할 수 있다. 모든 피험자의 심탄도 평균 심박수와 심전도 평균 심박수를 하나의 배열로 처리하고 나타낸 산점도 그래프는 그림 2처럼 우측 상향으로 뻗은 직선과 유사한 형태임을 확인할 수 있다.

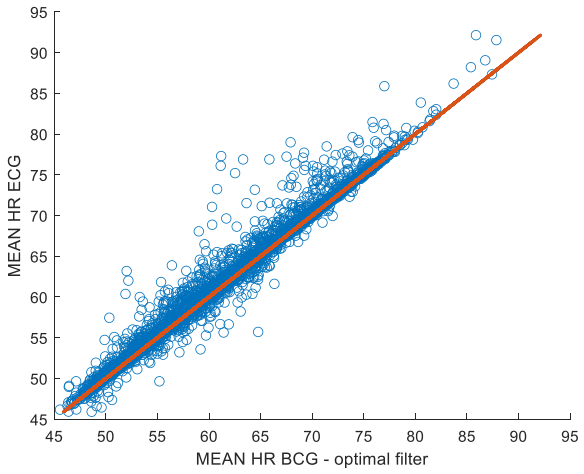


그림 2. 심탄도 데이터로부터 제안된 방법으로 검출한 평균 심박수와 심전도 데이터에서 수기로 검출한 평균 심박수의 산점도 그래프

두 가지 이상의 검사법에 의한 진단 결과의 일치도를 분석하는 방법인 급내상관계수(Interclass Correlation Coefficients)를 사용하여 최적의 성능을 보인 필터 계수와 기준 필터 계수 각각과 수기로 얻은 심전도 평균 심박수와의 일치도를 평가하였다 (표 2). 모든 급내상관계수 값들은 p<0.05로 통계적으로 유의한 값이다. 심전도와 최적의 성능을 보인 필터 계수의 평균 심박수는 9명의 피험자에 대해 평균 0.9506의 일치도를 보였고, 기준 필터 계수의 평균 일치도에 비해 약 0.0098 높았다. 더불어, 9명의 데이터들에 대한 비모수 대응 표본 검정을 시행하였다. 윌콕슨 부호 순위 검정 (Wilcoxon signed-rank test) 결과는 p <0.01로, 가장 좋은 성능을 보인 결과와 기준필터를 적용한 결과 간에 통계적으로 유의한 차이가 있다고 해석된다.

	제안필터		기준필터
	필터계수	r	r
1	1~20Hz	0.9856	0.9782
2	1.5~25 Hz	0.9220	0.8978
3	2.5~15 Hz	0.9689	0.9559
4	1.5~25 Hz	0.9901	0.9851
5	1~20 Hz	0.9778	0.9708
6	1~20 Hz	0.9797	0.9773
7	2~30 Hz	0.9313	0.9286
8	1.5~30 Hz	0.8355	0.8160
9	2~20 Hz	0.9642	0.9579
평균/σ		0.9506/0.4634*	0.9408/0.0513

표 2. 대상자 별 심전도 평균 심박수에 대한 최적필터와 표준필터의 급내상관계수 비교 (*p <0.001)

4. 토의

본 연구에서는 대상자에 따라 심탄도의 심박 위치를 두드러지게 하는 필터 계수가 다를 수 있음을 제안하였다. 연구 결과 기준 필터 계수(2~15 Hz)를 일괄적으로 적용한 것보다 대상자에 따라 다른 필터계수를 적용해서 신호를 처리했을 때 더 우수한 평균 심박수 결과를 보였다. 이는 심탄도의 파형에 따라서 정확한 심박 위치를 검출할 수 있는 필터계수가 다름을 확인한다.

향후 연구에서 자동화 방법을 적용하여 대상자와 대상자의 자세, 상태, 위치 등의 상황에 따라 변동하는 파형에 적합한 필터계수를 선정하여 심박 위치 검출의 오차를 보완하는데 활용하고자 한다.

5. Acknowledgement

이 논문은 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2017R1A5A1015596)

6. 참고 문헌

[1] C. S. Kim et. al., Ballistocardiogram Mechanism and Potential for Unobtrusive Cardiovascular Health Monitoring, *Scientific Reports*, Vol. 6, pp. 31297.1-6, 2016.

[2] O. T. Inan et al., Ballistocardiography and Seismocardiography: A Review of Recent Advances, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 19, No. 4, pp. 1414-1427, 2015.

P-156

대상자 호흡주기 기반의 청각자극이 낮 수면 중 심박변이율에 미치는 영향 분석

오홍준[1*], 이다혜[1], 류현찬[1], 김진영[1], 윤희남[1**]

[1]상명대학교 휴먼지능정보공학과

*dhghdwns10@naver.com, **h-yoon@smu.ac.kr

Effect of Auditory Stimulation to Modulate Respiratory Rhythm on Heart Rate Variability during Nap

Hongjun Oh[1*], Dahye Lee[1], Hunchan Ryu[1], Jinyoung Kim[1], Heenam Yoon[1**]

[1]Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Korea

*dhghdwns10@naver.com, **h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

Sleep has a great effect on human health. If it is possible to induce better sleep through easy-to-use auditory stimulation, it will greatly help improve human health. In this study, it was confirmed whether auditory stimulation affects the regulation of the autonomic nervous system. The auditory stimulation used was based on brown noise and was delivered at a slower period than the subjects' breathing cycle. Four subjects(2 males and 2 females) took a nap of about 50 minutes with or without auditory stimulation. Statistical analysis was performed through ECG collected during sleep. The null hypothesis was rejected in the indicators of mHR, nLF, nHF, and LFHF, and it was confirmed that $p < 0.05$. Through this, it was confirmed that the autonomic nervous system could be controlled through auditory stimulation. Therefore, it can be expected to contribute to better sleep through auditory stimulation.

1. 연구 배경

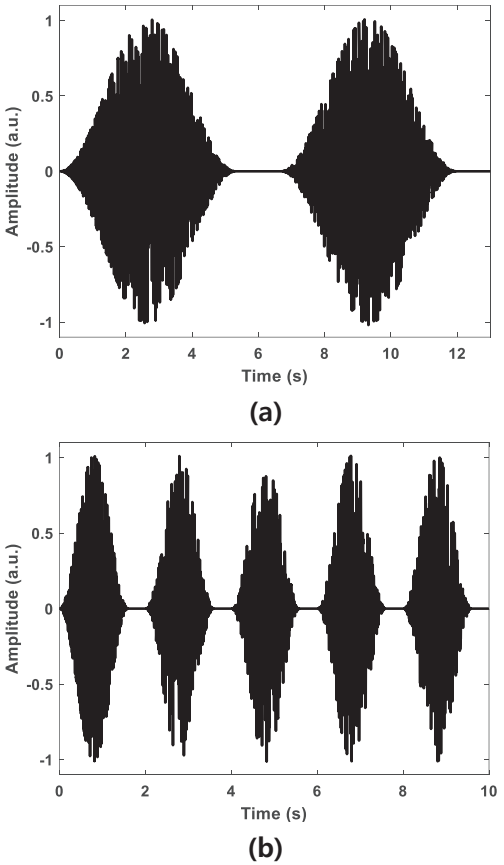
호흡은 자율신경계 활동에 의해 조절되기도 하지만 인간이 자의로 조절할 수 있는 생체 신호이다. 자율신경계의 활동이 호흡 패턴에 영향을 주기도 하고, 호흡을 통해 자율신경계에 영향을 줄 수도 있다. 기존 연구에 따르면 명상 등의 호흡 조절 운동을 통해 자율 신경계를 조절할 수 있다는 결과들이 보고되었다 [1].

수면은 자율 신경계의 활동과 밀접한 관계가 있다. 특히 입면기 (Sleep onset)에 호흡의 패턴이 안정적으로 변화한다는 연구 결과가 보고되었다 [2]. 수면은 신체 건강과 정신 건강에 큰 영향을 준다. 그러다 보니 질 좋은 수면에 대한 관심과 연구가 지속되고 있다. 수면에 영향을 주는 자율 신경계의 조절이 가능하다면, 질 좋은 수면에 관한 연구에 기여할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 피험자가 호흡을 조절할 수 있도록 청각 자극을 제공하여 대상자의 호흡을 느리게 유도하였을 때, 자율신경계의 활동의 변화 양상을 관찰하였다.

2.연구 방법

청각 자극 유/무에 따른 자율 신경계 변화 양상을 연구하기 위해 대상자 4명(여 2명, 남 2명)에 대하여 약 50분간 낮잠 실험 진행하였다. 측정된 생체신호는 뇌전도 1채널(O2-M1), 안전도 1채널(E1-M2), 심전도(Lead 2), 호흡 신호(Chest belt)로 구성된 4가지였다. 대상자는 각각 2회씩 방문하여 청각 자극이 있는 상황(stim.)과 청각 자극이 없는 상황(non-stim.)에서 수면을 취하였다. 청각 자극은 갈색 소음(brown noise)을 기반으로 만들어졌다. 또한 그림 1과 같이 호흡 주파수를 실시간으로 검출하여 그보다 5% 느린 주기로 청각 자극의 크기가 증가하고 감소하도록 설계되었다.



<그림 1> (a) 호흡이 느린 경우의 예시(0.15Hz), (b) 호흡이 빠른 경우의 예시(0.5Hz)

수집한 ECG 데이터에 35Hz 저역통과필터와 0.5Hz 고역통과필터를 적용하였다. 심박 간격을 검출하기 위해 심박 위치를 검출하는 자동 알고리즘을 사용한 다음 수기로 보정하였다. 심박위치를 통해 심박간격을 검출하였다. 검출한 심박간격을 통해 평균 심박수(mean Heart Rate, mHR), 주파수 영역 심박변이율(Heart rate variability, HRV) 등의 지표를 계산하였다. 이를 청각 자극 유/무에 따라 각

지표의 통계적 차이를 분석하였다.

3. 연구 결과

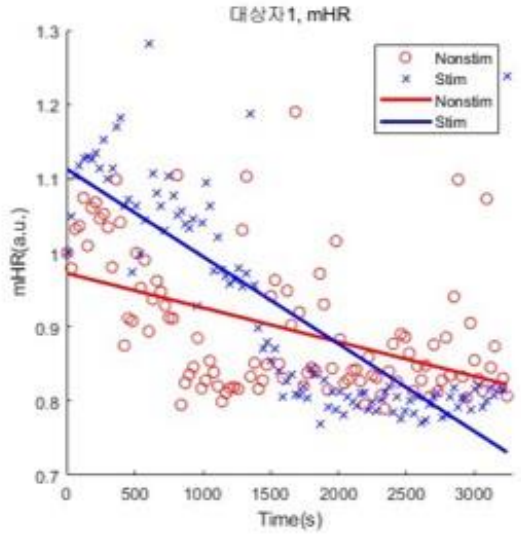
통계적으로 유의미한 차이가 있는 HRV 지표를 선별하기 위한 통계검정 결과는 표 1과 같다. 귀무가설을 기각함과 동시에 p < 0.05인 지표들에 대해 분석을 진행하였다. mHR의 평균은 자극이 없을 때 68.58bpm의 값으로, 자극이 있을 때 67.06bpm의 값으로 계산되었다. nHF의 평균은 자극이 없을 때 1.97의 값으로, 자극이 있을 때 1.13의 값으로 계산되었다. nLF의 평균은 자극이 없을 때 0.40의 값으로, 자극이 있을 때 0.52의 값으로 계산되었다. LFHF의 평균은 자극이 없을 때 0.60으로, 자극이 있을 때 0.48으로 계산되었다.

HRV	*p*-value	Mean[1]	
		nonstim	stim
mHR	< 0.01	68.58	67.06
nHF	< 0.001	1.97	1.13
nLF	< 0.001	0.40	0.52
LFHF	< 0.001	0.60	0.49

1. 소수점 셋째 자리 반올림

4. 토의

청각자극의 유/무에 따라 특정 지표에서 유의한 변화가 있음을 확인하였다. LFHF와 nLF는 청각 자극이 없을 때 유의미하게 큰 값을 가졌다. 반면, nHF는 청각 자극이 있을 때 유의미하게 큰 값을 가졌다. 이는 청각 자극이 없을 때는 교감 신경계가 더 활성화되고, 청각 자극이 있을 때는 부교감 신경계가 더 활성화된다는 의미를 내포한다. 위의 결과를 통하여 청각 자극이 자율 신경계의 활동에 영향을 주고, 특히 자율 신경계 중 부교감 신경의 활성에 도움을 줬을 가능성이 크다고 볼 수 있었다. 청각자극의 유/무로 분류한 다음, 시간에 따라 변하는 mHR을 관찰하였다. mHR은 청각 자극이 있을 때가 청각자극이 없을 때보다 더 빠르게 감소하는 경향을 보였다. 그림 2는 피험자 1의 데이터를 청각자극 유/무로 분류한 mHR의 경향성을 나타낸 그래프다. 청각 자극이 있을 때가 청각 자극이 없을 때보다 mHR의 값이 상대적으로 빠르게 감소하였다. 이를 통해 호흡의 조절만으로 평균 심박수 또한 임의적인 조절이 가능함을 확인할 수 있었다.



<그림 2> 대상자1의 nonstim/stim에서의 mHR(a.u.)

향후 연구에서 호흡에 대한 분석을 추가로 진행하고, 뇌전도 분석을 통해 청각 자극이 입면지연(Sleep onset latency)에 영향을 미치는지 등을 분석해보고자 한다.

본 연구에 참여한 대상자가 4명이기 때문에 표본의 대표성이 충분하다고 보기 힘들다. 동일한 실험을 바탕으로 다수의 대상자의 데이터를 수집하면 대표성이 높이질 것으로 기대한다.

5. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2020R1G1A1099951).

6.참고 문헌

[1] S. Phongsuphap et al., Changes in heart rate variability during concentration meditation, International Journal of Cardiology, Vol. 130, No. 3, pp. 481-484, 2008.

[2] R. D. Ogilvie et al., The Detection of Sleep Onset: Behavioral and Physiological Convergence, Psychophysiology, Vol. 21, No. 5, pp. 510-520, 1984.

P-157

심탄도의 트렌드를 이용한 평균 심박수 검출 방법

류현찬[1*], 김진영[1], 오홍준[1], 이다혜[1], 윤희남[1**]
[1]상명대학교 휴먼지능정보공학과

A method for detecting average heart rate using trends in heart rate

Hyunchan RYU[1*], Jinyoung Kim[1], Hongjun Oh[1], Dahye Lee[1], Heenam Yoon[1**]
[1] Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Korea
[*]201915035@sangmyung.kr, [**]h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

Ballistocardiogram (BCG) is a biological signal that measures mechanical heart activity, unlike electrocardiogram (ECG) measuring electrical heart activity. Accordingly, it is easy to measure the signal without contact. However, such as movement and different individuals' states cause difficulty on heart rate measurement in BCG. Various types of algorithms detecting peak location in BCG have been developed, however their accuracy is not high enough. In this study, we propose a method of detecting heartbeat locations and intervals by extracting BCG trends after processing signals without directly detecting heartbeat locations. The results showed that agreements between mean heart rate from ECG and BCG with the proposed method (0.95) were significantly higher than those between ECG and BCG with the conventional peak detection method (0.83, $p < 0.05$).

1. 연구 배경

생체신호는 인체의 내, 외부 상태를 반영한다. 생체신호 분석을 통해 측정자의 상태를 판단하고 관리할 수 있다. 이렇듯 생체신호는 다양한 인체의 정보와 활용성을 가지고 있으며, 심전도(Electrocardiogram, ECG), 근전도(Electromyogram, EMG) 등이 여기에 해당된다. 그 중 심탄도(Ballistocardiogram, BCG)는 심장이 박동할 때 발생하는 진동을 압전센서를 통해 기록한 생체신호 이다 [1]. 심탄도는 침대, 의자 등에 센서를 설치하여 비접촉 방식으로 대상자의 심장활동을 기록할 수 있다. 심탄도에서 심박 간격을 추출하고, 심박변이율(Heart Rate Variability , HRV) 지표로 수치화하여 자율신경계 활동을 관찰할 수 있고, 나아가 다양하게 활용할 수 있는 유용한 신호이다. 심박변이율 지표를 계산하기 위해서는 심박의 위치를 검출해야 한다. 하지만 심탄도는 동잡음에 취약하고, 측정자의 자세, 상태 등에 따라 파형이 변한다는 특징이 있다. 기존에 심탄도의 피크 위치를 검출하는 다양한 기술들이 소개되었지만, 상황에 따른 파형의 불규칙성으로 인해 올바른 심박 위치 검출이 어렵고, 이로 인해 심박 변이율에 큰 오차를 보였다. 본 연구에서는 심탄도에서 심박 위치를 직접 검출하지 않고, 신호를 처리한 후 트렌드를 추출하여 심박 위치 및 간격을 검출하는 방법을 제안한다.

2.연구 방법

데이터는 수면다원검사(Polysomnography, PSG)를 통해 수면 중 측정하였으며 샘플링 주파수는 250Hz로 기록하였다. 실험은 총 9명(남자 5명, 여자 4명)의 대상자가 참여하였다. 심탄도 원신호는 수면 중 침대 다리 하단에 설치된 하중센서(Load-cell)를 통해 측정하였다.

수집한 데이터는 다음 방법으로 신호처리를 하였다. 2Hz 고역통과필터와 15Hz 저역통과필터를 적용한 후, 절대값을 취하고 이동평균방법을 사용하여 피크 검출을 용이하게 만들었다. 그 다음, 심탄도 신호를 주기적인 모습으로 처리한 후 피크를 검출하고 심박 간격을 계산하였다. 신호의 크기가 큰 상황은 움직임 상황으로 가정하여 해당 구간의 심박 간격을 제거하였다. 신호의 주기성을 자기상관분석 방법으로 평가하여, 기준 이하인 경우 신호의 품질이 떨어진다고 가정하여 해당 구간의 심박 간격을 제거하였다. 그림 1은 심탄도 원신호를 처리하는 과정이다. 원신호를 추출하고, 신호처

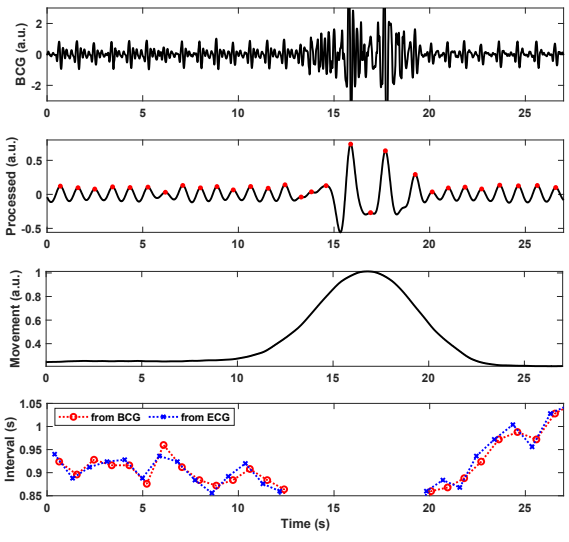


그림 1. 심탄도 원신호 처리 과정

리를 한 후 움직임을 검출하여 심박 간격을 계산할 때 제거하였다.

본 연구에서는 세 가지 방법으로 심탄도 평균 심박수와 심전도의 평균 심박수와의 일치도를 평가한다. 먼저, 심전도의 평균 심박수는 심전도에서 수기로 검출한 심박 위치로 부터 계산하였다. 심탄도는 원신호에서 수기로 심박 위치를 검출하는 방법과 제안 방법을 통해 심박 위치를 검출하는 방법과 심박 위치 검출에 많이 사용되는 Pan & Tompkins 알고리즘 [2]으로 심박 위치를 검출하는 방법을 사용하였다. 모든 신호는 30초 간격으로 평균 심박수를 계산하여 급내상관계수 (Intra-class Correlation Coefficient)를 통한 일치도를 평가하였다.

3. 연구 결과

표 1은 각 대상자의 심탄도 신호를 통해 세 방법으로 심박 간격을 추출하고, 평균 심박수 계산하여 심전도에서 추출한 평균심박수와의 일치도 비교를 나타낸 표이다. p-value는 모든 수치에 대해 $p<0.001$ 로 계산되었고, 이는 급내상관계수를 통한 일치도가 유의함을 나타낸다. 심전도와 제안한 방법의 평균 심박수 일치도는 0.9479이었고, 수기로 심박 위치를 찾는 방법의 평균 심박수 일치도는 0.9980, Pan & Tompkins 알고리즘을 적용한 결과의 일치도는 0.8330이다. 방법 간 일치도의 편차가 가장 큰 대상자는 피험자8이었고, 이는 움직임 등으로 인한 파형의 불규칙성에 따른 결과이다. 수기로 찾은 심박 위치의 평균 심박수와 심전도 평균 심박수와의 일치도는 다른 대상자와 마찬가지로 높은 수치를 보였던 반면, Pan & Tompkins 방법으로 검출하여 심전도와 비교한 일치도는 0.3841로 낮은 결과를 보였다. 이는 그림 2의 산점도 그래프에서도 확인할 수 있다. 그림 2는 각 방법으로 검출한 평균 심박수와 심전도에서 추출한 평균 심박수를 산점도로 나타낸 그래프이다.

	1. Manual detection	2. Proposed method	3. Conventional method
Subject1	0.9992	0.9838	0.9695
Subject2	0.9935	0.9035	0.7823
Subject3	0.9991	0.9612	0.8905
Subject4	0.9992	0.9855	0.9759
Subject5	0.9989	0.9747	0.9265
Subject6	0.9991	0.9843	0.9717
Subject7	0.9972	0.9379	0.8540
Subject8	0.9970	0.8412	0.3841
Subject9	0.9985	0.9592	0.7430
Mean/σ	0.9980/0.0019	0.9479/0.0480*	0.8330/0.1880*,**

표 1. 세 방법으로 검출한 심탄도의 평균 심박수와 심전도의 평균 심박수 간 일치도 (1-2: *$p<0.05$, 1-3: **$p<0.001$, 2-3: *$p < 0.05$)

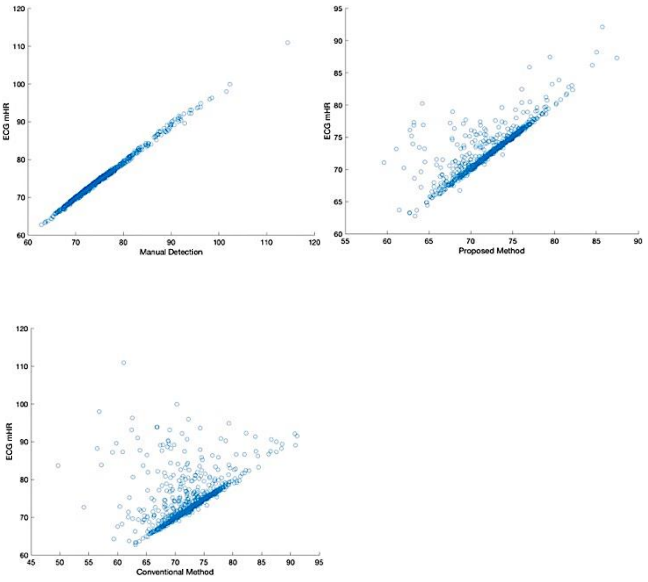


그림 2. Subject8의 심전도의 평균 심박수와 세 가지 방법을 통해 검출한 심탄도의 평균 심박수를 비교한 산점도

4. 토의

심전도와의 일치도를 기준으로 보았을 때, 심박 피크를 직접 찾는 것이 다른 두 방법보다 심박 간격과 평균 심박수의 일치도가 높았다. 수기로 찾는 것은 심탄도의 정확한 심박 위치를 인위적으로 찾을 수 있어 관측치가 가장 좋았다. 그러나, 장기적 관점으로 심탄도 분석에 있어 매번 사람이 수기로 심탄도의 심박 위치를 찾는 데에는 한계가 있다. 심탄도는 신호 품질이 좋지 않기 때문에, 효율적으로 심탄도를 검출하고 파악하기 위해서 심탄도 신호 처리의 자동화는 불가분한 성격을 띈다. 제안한 방법은 수기로 찾은 것 만큼의 효율을 보이지는 못했지만 상대적으로 심전도의 평균 심박수와 높은 일치도를 보였다. 또한, Pan & Tompkins 알고리즘으로 검출한 신호의 결과보다도 10% 이상의 높은 일치도를 보였다. 따라서 심탄도 신호는 신호의 트렌드로부터 심박 간격을 계산하는 것이 유리하다고 판단된다. 향후, 심박변이율을 추출하여 일치도를 평가해보고자 한다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (NRF-2017R1A5A1015596)

6. 참고 문헌

[1] C. S. Kim et. al., “Ballistocardiogram Mechanism and Potential for Unobtrusive Cardiovascular Health Monitoring”, *Scientific Reports*, Vol 6, pp. 31297.1-6, 2016

[2] J. Pan, W. J. Tompkins, “A Real-Time QRS Detection Algorithm”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. BME-32, No. 3, pp. 230-236, 1985

P-158

Galaxy Watch 펄스 옥스메트리의 수면 중 성능 검증

정현준[1*], 김동엽[2], 이원규[1], 서혜정[1], 서진우[1], 최종민[1*], 주은연[3]

삼성전자 MX사업부[1]

이대목동병원[2]

삼성서울병원[3]

Performance evaluation of wrist-worn pulse oximetry during sleep

Hyunjun Jung[1*], Dongyeop Kim[2], Wonkyu Lee[1], Hyejung Seo[1], Jinwoo Seo[1], Jongmin Choi[1], Eun Yeon Joo[3]

Samsung Electronics, Suwon, Republic of Korea

[*]hj43.jung@samsung.com

Abstract

Pulse oximetry significantly contributes to clinical care by permitting noninvasive, convenient, and continuous measurement of oxygen saturation in peripheral blood (SpO_2). As a measurement unit, reflectance photoplethysmography (PPG) sensors are embedded in most commercially available wearable devices for collecting bio-signals. Nevertheless, several challenges with wrist-worn reflectance PPG sensors are encountered, as these devices are known to have a relatively low signal-to-noise ratio and are prone to artifacts; such drawbacks prevent their widespread use in clinical practice. Especially measurement during sleep is totally different in that people are unconscious and cannot follow the measurement guide at all. Only one published study has evaluated the validation of the wrist-worn reflectance PPG during sleep. This study aimed to evaluate the performance of SpO_2 during sleep, as obtained by a Samsung Galaxy Watch 4 (GW4), which permits continuous measurement every second.

1. 연구 배경

펄스 옥시메트리는 말초 혈관에서 혈중 산소포화도를 비침습적으로 측정하는 방법이며, 편리하고 연속적이라는 장점으로 많이 사용되고 있다. 이 기술은 헤모글로빈 중 산화-헤모글로빈의 비율을 추정하기 위해 광흡수율의 비율을 이용한다. 구체적으로는, Red 과 Infrared 파장의 광원을 이용하며 광전용적맥파 (Photoplethysmography, PPG)를 측정한 뒤, Beer-Lambert 법칙에 따라 흡광도를 계산한다. 그런 다음 파장 간 흡수율의 비율을 계산하는데, 임상적으로 획득한 산소포화도와 흡수율 비율사이의 관계식을 이용하여 산소포화도 수준을 추정한다.

산소포화도는 수면무호흡증을 진단하는데 보조지표 중 하나로 활용된다. 폐쇄성 수면 무호흡증(Obstructive sleep apnea, OSA)은 일반적인 수면 장애로 전체 성인 인구에서 9%-38%의 유병률을 보인다[1]. 수면 중 상기도 폐색이 반복돼 산소포화도가 떨어지고 각성이 잦으며 교감활동이 증가하는 것이 특징이다. 수면다원검사(polysomnography, PSG)는 무호흡-저호흡 지수(AHI)를 측정하고 수면 관련 호흡 장애를 진단하기 위한 표준 검사방법 이지만, 높은 비용, 긴 측정 시간, 병원 내 환경의 필요성과 같은 한계점이 존재한다. 게다가, PSG는 첫날밤 효과와 내재된 야간 대 야간 가변성을 포함하여 기능에 영향을 미치는 한계를 가지고 있다. 따라서 일일 수면 패턴을 모니터링하는 PSG의 한계를 극복하기 위해 접근 가능하고 상대적으로 저렴한 옵션이 필요하다.

워치형 웨어러블 펄스 옥시메트리는 대부분의 상용 기기에 내장되어 있어 연속 측정이 가능하여 좋은 옵션 중 하나이다. 그럼에도 불구하고 수면 중 손목에서 측정한 산소포화도의 성능에 대한 많은 연구는 이루어 지지 않은 상태이다. 손목에서의 측정은 신호 대 잡음비가 상대적으로 낮다고 알려져 있어 측정환경이 좋지 않고, 특히 측정환경의 제어가 불가능한 수면 환경에서는, 센서와 피부의 접촉상태, 수면 자세 등과 같은 요인들에 의해 정확도와 측정 성공률이 영향을 받기 때문이다[2].

본 논문에서는 매초 산소포화도의 연속 측정이 가능한 삼성 갤럭시 워치4(GW4) 에서 얻은 수면 중 SpO_2 의 성능을 평가하는 것을 목표로 하였다.

2. 연구 방법

본 연구는 삼성전자 갤럭시 워치4 시리즈(SM-R890N, SM-R860N, Samsung Electronics)를 수면 중 산소포화도 기능의 성능 검증에 사용하였다. 갤럭시 워치4는 워치형 웨어러블 기기로 뒷면에 반사형 다중파장 PPG 획득을 위한 센서 모듈이 탑재되어 있으며(그림 1.A), 이는 가운데 위치한 Light-Emitting Diode (LED)에서 출력된 빛이 피부를 통과한 뒤 주변의 Photodiode (PD)로 수신되는 광 경로에서의 혈류량 변화를 감지한다. 산소포화도 측정을 위해서는 OxyHb 와 DeoxyHb 에 대해 서로 다른 흡수율을 보이는 두 파장 (λ_{IR} = 940 nm, λ_{Red} = 660 nm)을 사용하는데, 각 파장을 위한 광원LED 의 위치는 그림 1.B 에 표시되어 있다.

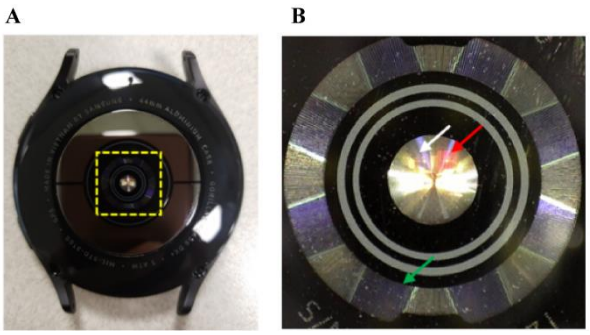


그림 1. 연구에 사용된 삼성 갤럭시 워치4 시리즈. (A) 워치의 후면에 배치된 LED-PD 모듈(네모 점선), (B) LED와 PD 의 위치. IR(흰색) RED(빨간색 화살표), PD(초록색 화살표)

산소포화도 계산을 위해서는 잘 알려진 AC DC 의 비율을 이용하였다. 산소포화도 추정 성능은 사전에 저산소 테스트에서 ISO 기준을 만족함을 확인한 바 있다. (ISO 80601-2-61;2017). 산소포화도 값은 매 초 출력되는데(WristO_2), 움직임이나 정맥혈신호에 의한 잡음이 많다고 판단되는 경우 출력되지 않는다.

산소포화도 값의 검증을 위해 동시에 획득한 수면다원검사 (Polysomnography, PSG, Embla N7000 PSG System) 에 포함된 손가락 타입의 투과형 펄스 옥시메트리 에서 측정한 산소포화도 정보(Ref SpO_2)를 이용하였다. 성능 검증을 위해 Ref SpO_2 와 WristO_2의 매 초 단위의 값을 비교하였다. 특히 수면 중 유의미한 검증을 위해 총 97명으로부터 데이터를 획득하는데, 수면 무호흡증 환자의 비율을 고르게 획득하였다 (Normal:18, Mild:21, Moderate:23 Severe:35, 단위:명)

3. 연구 결과

그림 2는 갤럭시 워치4로 측정한 수면 중 산소포화도 측정 결과의 대표 결과를 보여준다. 수면 무호흡증이 없는 경우(그림 2.A, AHI: 2.3/h) 산소포화도는 전체 수면 구간 동안 높은 값을 유지하고 있음을 확인할 수 있었다. 종종 수면 중 뒤척임에 의한 것으로 판단되는 순간적으로 낮은 값(회색 화살표)이 관찰 되었으며, 정맥혈 잡음에 의한 것으로 추정되는 지속되는 낮은 산소포화도 값도 관찰되었다 (검은색 화살표).

반면, 수면 무호흡증이 있는 경우 (그림 2.B, AHI: 91/h) 산소포화도는 수면 전체 구간에서 심하게 변동하는 것을 확인할 수 있었다. 특히 정상 수준의 산소포화도 수준에서, 무호흡에 의해 포화 수준이 낮아지고, 기도 확보에 의해 다시 회복되는 경향을 보이는데, 이는 동시에 측정한 Ref SpO2 의 변화 양상과 동일하였다(그림 2.C).

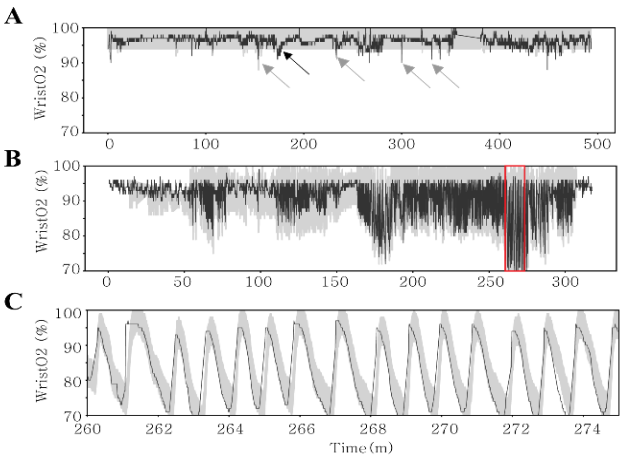


그림 2. 수면 중 측정한 산소포화도의 예. (A) 무호흡증이 없는 사람으로부터 획득한 데이터. (B) 무호흡증이 있는 사람으로부터 획득한 데이터. (C) (B)의 네모 영역이 확대된 그림.

표1은 갤럭시 워치4의 의 성능 평가 결과를 보여준다. 통계적 분석을 위해 동시에 측정한 Ref SpO_2 와 비교하였다. 유효한 구간으로 WristO_2 와 Ref SpO_2 둘 다 산소포화도 값이 존재하는 경우만 분석에 사용하였으며 전체 수면시간 (672.3시간) 중 490.9 시간의 데이터를 사용하였다.

산소포화도의 정확도를 평가하는 지표인 Root-Mean-Squared-Error (RMSE) 는 2.3%로 이는 FDA 요구수준(<3.5%) 과 ISO standard (<4%) 를 만족하는 수준이었다. 전체 수면 중 유효한 데이터의 비율은 73.5% (데이터 제외 율은 26.5%) 였으며, 두 측정 간 Bias 는 -0.16% 였다. 이 결과는 기존에 보고된 워치형 펄스 옥시메트리의 수면 중 성능[3]과 유사했다.

Specification	Values
RMSE	2.28%
Bias	-0.16%
95% lower limit of bias	-4.63%
95% upper limit of bias	4.31%
Total data duration	672.8 hours
Valid data duration	490.9 hours
Data rejection rate	26.5%

표 1. 전체 97명으로부터 획득한 수면 중 산소포화도의 성능평가 결과

4. Acknowledgements

이 연구는 삼성전자의 지원을 받아 수행되었음

5.참고 문헌

[1] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Med Rev. Aug 2017;34:70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002.

[2] Mannheimer PD. The light-tissue interaction of pulse oximetry. Anesth Analg. 2007;105(6 Suppl):S10-S17. doi:10.1213/01.ane.0000269522.84942.54

[3] Braun F, Theurillat P, Proenca M, et al. Pulse oximetry at the wrist during sleep: performance, challenges and perspectives. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. Jul 2020;5115-5118. doi:10.1109/embc44109.2020.9176081.

P-159

조음위치검출을 위한 구개도 시스템의 구현 및 평가

우승탁[1*], 오다희[2]

동서울대학교 전자공학과[1]

대구대학교 일반대학원 재활과학과[2]

A Preliminary Study and Implementation of Palato-graphy devices for place of articulation

Seong Tak Woo[1*], Da Hee Oh[2], Ji-wan Ha[3]

[1]Department of Electronic Engineering, Dong Seoul University, Korea

[2]Department of Rehabilitation Science, Graduate School, Daegu University, Korea

[*]stwoo@du.ac.kr

Abstract

The spatio-temporal properties of the articulation are key factors in speech. These are important in the distinction of word characters, such as lax, tense consonants. In addition, the articulation is an important factor for patients undergoing speech therapy, such as articulation therapy. Especially, Korean phonemes are divided into lax, tense, and aspirated consonants, and the meanings of words vary according to the phonemes used (e.g., [aka] -> 'baby', [ak*a -> 'ago']). Therefore, analyzing and properties of articuation patterns according to Korean phonemes are crucial from the perspective of linguistics, including articulation therapy. However, the technology for measuring tongue movements in the oral cavity remains insufficient and requires large-scale clinical data. In the present study, we propose a sensor and a monitoring system for studying the properties of articuation patterns. The sensor consists of about 69 channels on an artificial plate for easy attachment to the upper part of the oral cavity. As a prior study, articulation pattern information was obtained using a sensor with a healthy control of experimental participants. The measured signals were analyzed by implementing a signal processing module and a monitoring program.

1. 연구 배경

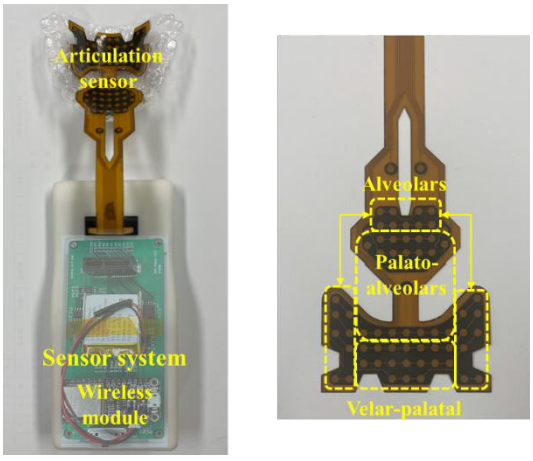
마비말장애 및 말소리장애 등 의사소통장애에 있어 조음운동은 매우 중요한 관계를 가진다. 특히, 부정확한 조음의 위치는 발음문제를 동반하며 유소년기에서부터 성인에 이르기까지 지속될 시 잔존오류(Residual errors)로 남게 되기도 한다. 또한, 아동의 발달과정 중 빈번하게 나타나기도 하는 음운오류패턴에 있어 청지각적 평가에 의존하는 언어치료사들에게도 어려움이 존재한다[1, 2]. 일례로 /악기/와 같이 동일한 조음위치에 두개의 자음이 연속할 때 뒤따르는 'ㄱ'자음(Consonant-2, C_2)이 경음화 되지만 첫번째 'ㄱ'자음(Consonant-1, C_1) 이 실제로 발화되는지를 판단하기엔 어려움이 있다. 이는 한국어 고유의 평음(Lax), 경음(Fortis), 그리고 격음(Aspirated)과 같이 혀의 경직도에 따른 특성들로 기인하며 복합적으로 작용하게 된다[1]. 해외의 경우, 영어에 기반한 전자구개도 시스템이 있으나 한국어 적용에 있어 경음화 검출 등의 한계가 존재한다.

본 연구에서는 조음재활 및 음운오류패턴 분석 등 언어치료를 위한 구개도 시스템을 구현하였으며, 조음운동의 시-공간적 평가를 위해 피험자기반의 기초실험을 수행하였다. 일반적으로 전자구개도 시스템은 구강상단 및 치아에 알맞은 센서부가 삽입 또는 거치되고 설단의 위치와 강도 등 조음운동정보를 측정하여 디스플레이부를 통해 모니터링하게 된다. 이때, 센서부의 삽입환경은 구강내 밀착되어야 하며, 발음하는데 불편함이 최소화되어야 한다. 실험을 통해 피험자가 동일한 조음위치의 단어를 발화할 때 설단의 접촉특성을 확인하였다.

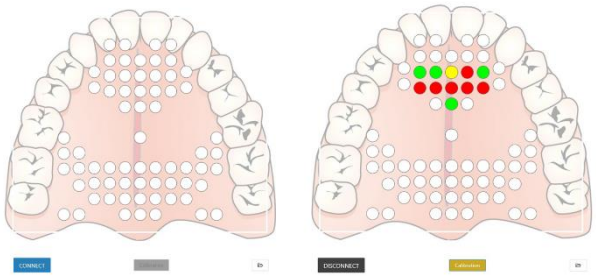
2.연구 방법

2-1. 구개도 시스템의 구현

구현된 구개도 시스템의 센서 및 신호처리모듈은 그림1(a)과 같다. 센서부는 약 100um 두께의 multi-layer로 두 층의 탄소필름과 flexible PCB를 적층하여 저항막 방식으로 제작하였고, 필름의 각 면당 가로, 세로로 연결하여 69개의 포인트 채널로 구성하였다. 설단의 접촉강도에 따른 저항값의 변화를 통해 전압의 구간을 설정하여 레벨화 되도록 구성하였다. 신호처리부내 아날로그 멀티플렉서 IC와 MCU(Micro controller unit)를 통해 ADC하였으며, Wifi 모듈을 적용하여 그림 1(b)의 PC기반 모니터링 GUI에 데이터를 무선전송하게 된다. 모니터링 GUI



(a)



(b)

그림 1(a) 구현된 구개도 시스템의 센서부 및 신호처리부 사진, (b) GUI 프로그램의 동작 전/후 사진(치경구개 활성화)

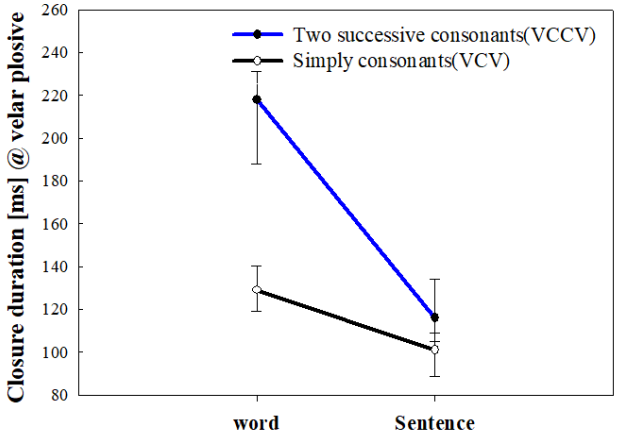
에서는 약 200ms 단위로 포인트 접촉 유무를 샘플링하며, 3단계로 구분하여 강도를 간접적으로 표현하였다. 각 데이터는 시간영역에서 강도크기를 엑셀파일로 저장하게 된다.

2-2. 피험자 적용 평가

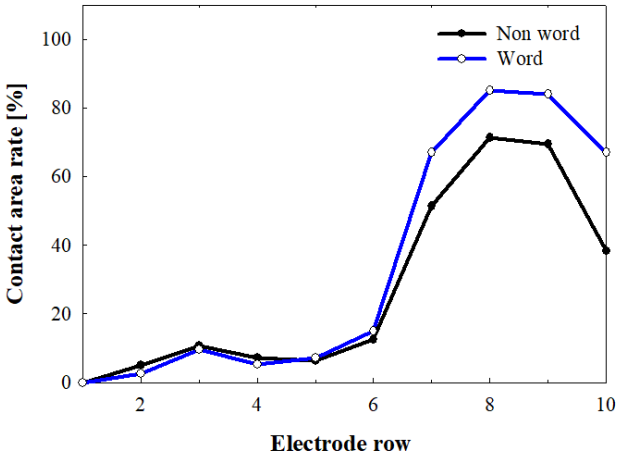
구현된 구개도 시스템을 이용하여 언어병리학적으로 이상이 없는 피험자(Male, Age 37)에게 적용하였으며, 언어치료관련 전문가의 입회하에 진행하였다 (IRB, No. 1040621-201907-HR). 실험에 사용된 지시단어는 동일한 연구개에 위치하는 '아끼(Vowel-Consonant-Vowel, VCV)/악기(VC_1C_2V)'이며, 문장은 '내가 아끼(VCV)는 악기(VC_1C_2V)는'으로 하였다. 또한, 실험 전 피험자는 구개도 센서부를 삽입하고 약 20분 간 발음에 익숙해지도록 한 뒤 지시어를 10회 반복하여 측정하였으며, 배경잡음 약 30 dB SPL 이하의 조용한 공간에서 진행하였다.

3. 실험 결과

구현된 구개도 시스템을 활용한 피험자 적용 실험결과는 그림 2와 같다. 동일한 연구개영역에 위치하는 '아끼'와 '악기'는 조음운동과정은 매우 유사하지만 의미는 전혀 다르며, 단어로 발화할 때와 문장으로 발화할 때 유의미한 차이를 보인다. 그림 2(a)에서와 같이 설단의 접촉시간차이는 단어평가일 때 단어 '악기(VC_1C_2V)'가 비단어인 '아끼(VCV)'보다 약 100ms 오래 지속되며, 문장평가일 때는 약 20ms 차이로 상대적으로 차이가 낮게 확인이 되었다. 이는 단어평가에서 피험자가 의미적 단어인 '악기'를 발화할 때 연속자음 'ㄱ'을 의식하여 발음하고자 하는 것을 유추할 수 있다.



(a)



(b)

그림 2. 연구개영역에 동일하게 위치하는 '아끼(VCV, 무의미단어)/악기(VC_1C_2V, 의미단어)'의 단어단위와 문장단위 발음에 따른 (a)접촉시간 특성과 (b)전극위치별 활성화 특성

또한, 지시어 '아끼/악기'의 경우 연구개영역의 조음운동으로 구현된 구개도 센서부의 뒤쪽 전극에 해당이 되는데 그림 2(b)에서와 같이 전극의 7~10번째 열에서 전극의 활성화가 두드러지는 것을 확인할 수 있다. 설단의 접촉면적의 차이는 연구개부위 열을 기준으로 약 70~85% 접촉특성을 보이며, 단어를 발화할 때 비단어보다 10~20% 이상 많은 특성을 보인다. 이는 연속자음이 있는 '악기'를 발음하며, 설단의 경직도가 높아진 것으로 이해할 수 있다.

4. 결론

본 연구에서는 저항막방식의 적층형 필름을 통해 구개도 시스템의 센서부를 구현하였고, 무선기능이 포함된 신호처리부와 PC기반의 GUI 프로그램을 통해 피험자의 조음운동을 모니터링 할 수 있도록 하였다. 구개의 영역별 설단의 접촉 위치, 시간, 강도를 직간접적으로 확인이 가능하며, 음운론적인 실험을 통해 피험자의 동일한 조음위치에서의 시-공간적 특성을 분석하였다. 이는 유아기에서부터 성인에 이르기까지 언어병리학적 치료와 재활운동영역에서 활용이 가능하며 또한, 한국어 고유의 특성을 연구하는데도 적용이 가능하다. 다만, 설단의 경직도를 정확하게 구분하는데 있어서 정확도가 낮다는 점, 피험자 수의 한계, 표준화된 데이터의 부재 등 극복해야 할 과제들이 존재한다. 향후 연구에서는 언급된 문제들을 보완하기 위해 피험자 데이터의 추가확보, 센서신호처리 최적화 등의 실험적인 연구가 요구된다.

5. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2018R1D1A1B0 7051072)

6.참고 문헌

[1] P.A. Dagenais, L.C. Lorendo, M.J. McCutcheon. "A study of voicing and context effects upon consonant linguapalatal contact patterns", *Journal of Phonetics*, Vol. 22, p.225–238, 1994.

[2] M. Braislin, P.W.Cascella. "A preliminary investigation of the efficacy of oral motor exercises for children with mild articulation disorders", *International Journal of Rehabilitation Research*, Vol. 28, p.262–266, 2005.

P-160

심폐소생술 중 Oximeter 지표 및 EtCO2 경향 분석 – 예비 연구

강동훈[1], 김인영[1], 최혁중[2*]

한양대학교 생체공학과[1], 한양대학교구리병원 응급의학과[2]

Analysis of trend based on oximeter parameters and EtCO2 during CPR – Preliminary study

Donghun Kang[1], In Young Kim[1], Hyuk-Joong Choi[2*]

[1]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

[2]Department of Emergency medicine, Hanyang University Guri Hospital, Korea

[*]ardoc@hanyang.ac.kr

Abstract

In order to increase cardiac arrest patient's resuscitation rate and reduce neurological sequelae to obtain better prognosis, it is necessary to monitor whether blood flow and oxygen supply to brain tissue is appropriate through monitoring of brain blood flow during cardiopulmonary resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation recommends monitoring the hemodynamics of patients through EtCO2 measurement during cardiac arrest, but it has a limitation that it is difficult to use universally. Pulse oximeter is cheaper and smaller than NIRS instrument, so it can be commonly used not only in hospitals but also in out-of-hospitals. The parameter related to information on arterial oxygen saturation and blood flow may be extracted from the face/neck as the data of oximeter. Therefore, this study aims to analyze the trend between EtCO2 value and parameter of oximeter. By analyzing the difference in the trend of EtCO2 value and oximeter parameter, it is intended to determine whether the oximeter parameter can reflect the hemodynamic information of the cerebral artery.

1. 연구 배경

뇌에 혈류를 통해 산호가 원활하게 공급되지 않는다면, 의식불명 또는 사망에 이르게 되므로, 심정지(cardiac arrest) 중 흉부 압박(chest compression)을 적절히 하여 뇌에 충분한 산소를 공급할 수 있도록 하여야 한다. 심정지 환자의 소생률을 높이고 신경학적 후유증을 줄여 더 좋은 예후(prognosis)를 얻기 위해서는 심폐소생술 (cardio-pulmonary resuscitation, CPR) 진행 중 뇌 혈류 모니터링을 통해 흉부압박이 뇌 조직으로 혈류와 산소의 공급이 적절한지 모니터링 할 필요가 있다.

뇌 기능을 건강히 회복하는 것이 심폐소생술의 궁극적인 목표이며, 이를 위해서는 심폐소생술 진행 중에 직접적인 뇌혈류역학 정보가 필요하다. 심폐소생술 중 생체신호를 통해 얻을 수 있는 혈류역학 정보를 심폐소생술에 반영하여 심폐소생술의 품질을 최상으로 유지해야 하며, 실시간으로 얻어진 뇌혈류역학 정보는 의사가 환자의 소생 가능성 및 신경학적 예후 판단을 위한 보조 지표로써 사용될 수 있다. 혈류역학 모니터링 방식에는 여러가지가 존재하며, 그 중 침습적인 혈류역학 측정 방식은 신뢰도가 높은 뇌혈류역학 정보를 제공해주지만, 일반적인 심정지 상황에서 침습적인 혈류역학 측정 방식은 적용하기 어렵거나 불가능하다. 반면, 비침습적인 혈류역학 측정은 심정지 상황에서 적용할 수 있기 때문에, 국제심폐소생술위원회(International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR)에서는 심정지 시 호기말 이산화탄소분압(end-tidal CO2, EtCO2) 측정을 통해 환자의 혈류역학을 모니터링 할 것을 권고하고 있다[1]. 하지만, EtCO2는 폐혈류량에 대한 간접 지표이므로 뇌혈류역학 지표로서는 사용하기 어려우며, EtCO2 측정을 위해서는 기관내삽관이 선결되어야 하므로 국내 병원 전 단계에서 사용이 어렵다는 단점이 있다. 다른 비침습적 혈류역학 측정 방식에는 뇌조직의 국소조직산소포화도 (regional oxygen saturation, rSO2)를 측정할 수 있는 근적외선분광법(near-infrared spectroscopy, NIRS)가 있다. EtCO2는 소생 표적 장기인 뇌의 산소화정보를 얻을 수 있다는 장점이 있지만, 측정 장비의 가격과 부피로 인해 보편적으로 심정지 상황에 사용하기 어렵다는 단점을 지닌다.

맥박산소포화도측정기(pulse oximeter)는 NIRS 장비보다 저렴하고 부피가 작기 때문에 병원 내 뿐만 아니라 병원 전 단계에서 보편적으로 사용할 수 있다. Oximeter 데이터로 안면/경부로부터 동맥 산소포화도 및 혈류량에 대한 정보를 알 수 있는 지표를 추출할 수 있으며, 선행연구를 통해 Oximeter를 이용하여 심정지 시 안면/경부 동맥 혈류 신호가 감지됨을 입증하였다[2].

본 연구에서는 심정지 환자로부터 Oximeter와 EtCO2를 동시에 측정하여 Oximeter로부터 추출한 지표와 EtCO2 값 사이의 경향을 분석을 하는 것을 목표로 한다. 이를 통해, EtCO2 값과 Oximeter 지표의 경향성 차이를 분석하여, Oximeter 지표가 뇌동맥의 혈류역학정보를 반영할 수 있는지를 판단하고자 한다.

2. 연구 방법

안면/경부에서의 최적의 측정 위치는 아직 명확하지 않기 때문에, 최대 4개의 위치에서 동시에 신호를 측정할 수 있는 Oximeter 시스템을 구성하였다. 4개의 AFE(analog front end) 칩(AFE4490, Texas Instruments, TX, USA)을 사용하여 각 Oximeter 채널의 신호 획득 및 타이밍 제어를 하였으며, 안면/경부에서 측정이 용이하도록 반사형 Oximeter 센서(TFA-1, Masimo, CA, USA) 및 상용 귓불 Oximeter 센서를 사용하였다.

심정지 환자로부터 데이터를 습득하기 위하여

한양대학교구리병원에 내원한 심정지 환자를 대상으로 심폐소생술을 진행하면서 Oximeter 데이터 및 EtCO2를 수집하였다. 안면/경부를 지나가는 동맥 중 뇌에 혈액을 전달하는 혈관인 내경동맥(internal carotid artery)에서 분기된 안와상동맥 (supraorbital artery), 활차상동맥(supratrochlear artery)과 안면에 혈액을 전달하는 동맥인 외경동맥(external carotid artery)에서 분기된 천측두동맥(superficial temporal artery), 후이개동맥(posterior auricular artery) 등에서 데이터를 획득하였다. 선택된 위치는 안면/경부에서 경동맥(carotid artery)으로부터 분기된 혈관이 피부 표면에 가깝게 지나가는 곳이며, 안정적으로 뇌동맥 혈류역학정보를 획득할 수 있을 것으로 기대한다.

Oximeter의 데이터는 Sampling rate 100 Hz 로 수집하였으며, 동시에 실시간으로 1초에 1회씩 경피적 산소포화도(saturation of percutaneous oxygen, SpO2)를 계산하였다. SpO2를 구하기 위해 필요한 R value에 대한 수식은 수식(1)에 나와있다. SpO2는 Red와 IR 광원으로부터 AC(pulsatile component), DC(non-pulsatile component) 성분의 비율인 R value를 계산하고, 사전에 정해져 있는 SpO2와 R value 사이의 관계를 나타내는 SpO2 – R curve로부터 SpO2 값을 추출하였다.

$$R = \frac{AC_{RED}}{DC_{RED}} / \frac{AC_{IR}}{DC_{IR}} \qquad (1)$$

EtCO2는 상용 환자감시장치(patient monitor)인 BM5 (Bionet Co., Ltd, Seoul, Korea)를 통해, 1분마다 측정하였다.

측정된 EtCO2, SpO2 데이터를 기반으로 경향을 분석하기 위해 Linear model에 대한 Fitting을 진행하였다.

3. 연구 결과

심폐소생술 중 자발순환회복(return of spontaneous circulation, ROSC)을 달성한 환자(ROSC)와 달성하지 못한 환자(No-ROSC) 각 1명에 대해, EtCO2와 SpO2의 경향을 분석하였다.

그림 1은 ROSC를 달성한 환자와 달성하지 못한 환자의 EtCO2, SpO2 값에 대한 산점도와 Linear model에 대한 그래프이다. ROSC를 달성한 환자의 경우, EtCO2 값과 SpO2의 값이 일정 범위 내의 값에서 비교적 안정적으로 유지되고, 증가하는 경향을 보이는 것을 확인하였다. 반면, ROSC를 달성하지 못한 환자의 경우, EtCO2의 경우 시간이 지남에 따라 감소하는 경향을 확인하였고, SpO2 값 또한 감소하는 경향을 확인하였다.

4. 결론

본 연구에서는 심정지 환자로부터 Oximeter와 EtCO2를 동시에 측정하여 Oximeter로부터 추출한 지표와 EtCO2 값 사이의 경향을 분석을 하는 것을 목표로 하였으며, ROSC와 No-ROSC 환자의 EtCO2와 SpO2에서 경향 차이를 확인하였다. 본 연구에서는 실시간으로 추출한 EtCO2, SpO2의 값을 기반으로 Linear model을 Fitting하여 경향을 눈으로 확인하였지만, 이후 연구에서는 Linear model 뿐 아니라 다른 Model에 대한 Fitting을 진행하고 이를 정량적으로 비교할 예정이다. 또한, SpO2가 실시간으로 1초에 1번씩 추출되어, 값이 안정적으로 추출되지 않는 경향을 확인하였기 때문에, 좀 더 긴 시간에 대해 SpO2 값을 추출하여, 같은 경향을 보이는 지 확인할 예정이다. SpO2 외에도 관류지수(perfusion index, PI) 및 Oximeter 파형으로부터 추출할 수 있는 시간, 주파수 영역 지표를 EtCO2와 상관관계 분석을 하여, EtCO2 값과 높은 상관관계를 보이는 지표를 추출할 예정이다.

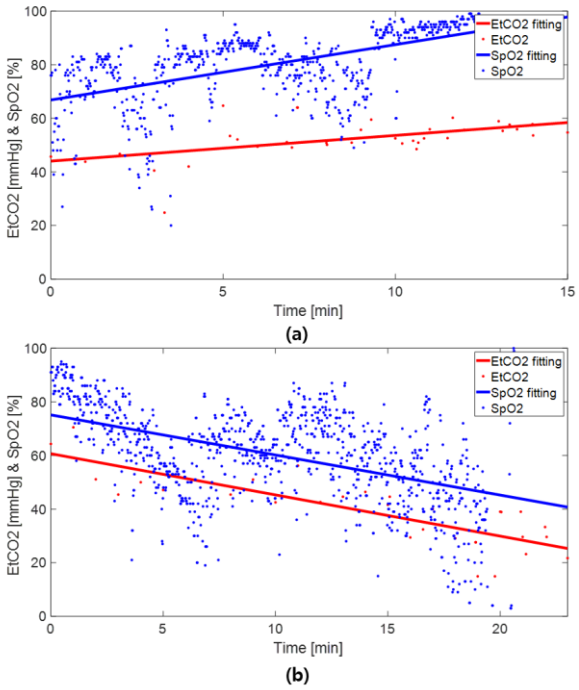


그림 1. EtCO2, SpO2에 대한 산점도 그래프 및 Linear model 그래프 (a) ROSC (b) No-ROSC

5. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (NRF-2020R1F1A1072655)

6. 참고 문헌

[1] Eckstein, Marc, et al. "End-tidal CO2 as a predictor of survival in out-of-hospital cardiac arrest." *Prehospital and disaster medicine* 26.3 (2011): 148.

[2] Lee, Yoonje, et al. "Can pulse check by the photoplethysmography sensor on a smart watch replace carotid artery palpation during cardiopulmonary resuscitation in cardiac arrest patients? a prospective observational diagnostic accuracy study." *BMJ open* 9.2 (2019): e023627.

[3] Ysehak Abay, Tomas, Kamran Shafqat, and Panayiotis A. Kyriacou. "Perfusion Changes at the Forehead Measured by Photoplethysmography during a Head-Down Tilt Protocol." *Biosensors* 9.2 (2019): 71.

P-161

GSR 신호와 설문지 그룹화를 이용한 급성 정신적 스트레스 반응성 분석

이진학[1], 이승재[1], 이종실[1]*, 김인영[1]*

[1]한양대학교 생체의공학과

Acute mental stress response assessment using GSR signal and questionnaire grouping

Jinhak Lee[1], Seungjae Lee[1], Jongshill Lee[1]* and In Young Kim[1]

[1]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

*netlee@hanyang.ac.kr

Abstract

In modern society, stress has become an important keyword for achieving a healthy human life. As a result, various questionnaires and physiological signal are being used to analyze these stress levels, and their effectiveness has been proven. However, despite the validity of these questionnaires and physiological signals, there are few studies that consider both measurement methods together. Therefore, this study aims to analyze acute mental stress response by using stress-related questionnaire grouping and Galvanic Skin Response (GSR) signals. We acquired data by establishing a protocol that measures questionnaires and GSR signal together. First, the subject groups were divided based on the results of the questionnaire, and the stress features of the GSR signals between the groups were extracted and compared.

1. 연구 배경

스트레스는 변화하는 외부 환경에 적응하기 위한 우리 몸의 반응이다. 이러한 스트레스가 적절히 해소되지 않고 우리 몸에 누적되게 되면 자율신경계 질환, 수면 장애 등 다양한 질병을 초래할 수 있다. 따라서 세계보건기구(World Health Organization)에서는 인간의 건강한 상태를 단순히 질병이 없는 상태가 아닌 신체적, 정신적 그리고 사회적으로 웰빙 상태를 유지하는 것으로 정의하고 있고, 낮은 스트레스 상태를 유지하는 것은 이러한 웰빙을 성취하기 위한 핵심 과제로 다루고 있다. 그 결과 스트레스를 분석하기 위한 다양한 연구가 진행되고 있으며, 스트레스와 관련된 설문과 생체신호를 활용한 연구가 주를 이루고 있다. 하지만 두 가지 방법을 함께 고려한 연구는 거의 수행되지 않았다. 따라서 본 연구는 설문지와 생체신호 간의 연관성을 분석하기 위해 설문지를 통한 그룹화를 수행하고 각각의 그룹 간의 생체신호 지표들의 스트레스 반응성 차이를 분석하는 것을 목표로 한다.

2. 연구 방법

본 연구를 위해 건강한 78명의 피험자 (남성 75, 여성3)들이 모집되었고, 모든 피험자 들은 스트레스 실험을 수행하기 전 두 가지 한국판으로 번영된 설문 Perceived Stress Scale (PSS), Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC)을 작성했다. 그 이후 왼손 검지와 중지에 GSR 센서를 착용한 후 사회적 스트레스를 유도하는 방법으로 검증된 Trier Social Stress Test (TSST)를 수행하였다[1]. GSR 신호는 휴식단계부터 스트레스 프로토콜을 거쳐 회복단계까지 측정되었다. 움직임에 의한 노이즈가 크거나 측정되지 않은 데이터를 제외하고 49명의 데이터가 분석에 사용되었다. GSR 신호는 움직임 노이즈 및 고주파 노이즈를 필터링 한 후에 정규화 과정 및 두 가지 성분으로 분해 된 후에 선행연구에서 입증된 13개의 스트레스 지표들이 추출되었다[2]. PSS, CD-RISC 설문 결과에서 각각의 설문에 상위 점수를 얻은 피험자들은 스트레스 위험 집단으로 그룹화 하고 하위 점수를 얻은 피험자 들은 건강한 집단으로 그룹화가 수행되었다. 이후 분석을 위해 SPSS 통계분석 프로그램의 Mann-Whitney U test를 수행하여 상위 점수 집단의 GSR 스트레스 지표 및 하위 점수 집단의 GSR 스트레스 지표 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 보이는가에 대하여 분석하였다.

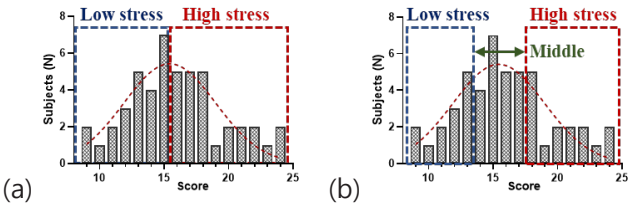


그림1. 단일 설문 그룹화
(a) 단일 설문 상위 50% - 하위 50% 그룹화
(b) 단일 설문 상위 33% - 하위 33% 그룹화

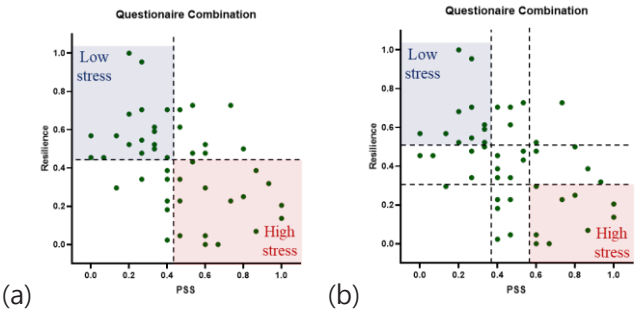


그림 2. 설문 결합 그룹화 방법
(a) PSS, CD-RISC 설문 결합 상위 50% - 하위 50%
(b) PSS, CD-RISC 설문 결합 상위 33% - 하위 33%

3. 연구 결과

그룹화 된 스트레스 위험 집단과 건강한 집단 사이에 GSR 스트레스 지표에서 유의미한 차이를 보였으며, 모든 지표들에서 건강한 집단이 더 큰 반응성과 회복성이 보이는 양상을 보였다.

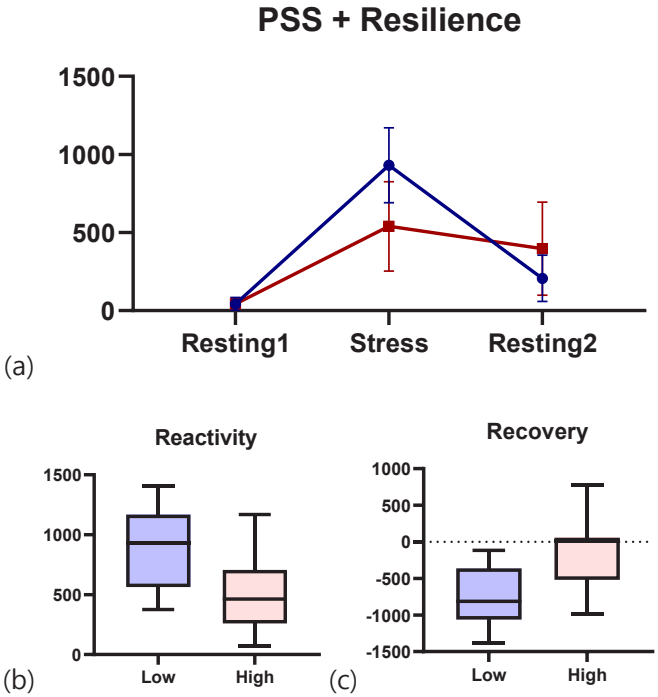


그림 3. (a). GSR 지표의 스트레스 반응
(b). 스트레스 반응성, (c). 스트레스 회복성
(파란색: 건강한 집단, 빨간색: 스트레스 위험 집단)

SPSS의 Mann-Whitney U test 결과 설문 결합에 따른 상-하위 50% 그룹 간 3종에 지표에서 스트레스 회복성의 유의미한 차이를 보였으며 상-하위 33% 그룹 간 스트레스 반응성에서 10개의 지표, 스트레스 회복성에서 6개의 지표에서 유의미한 차이가 확인되었다. 이는 설문지를 통한 그룹화가 생체신호를 활용한 스트레스 분석에 유의한 영향을 주는 것을 알 수 있다.

	GSR Features												
	Peak num	Energy	Amp max	Amp min	Amp mean	Amp std	Amp median	Max -min	Slope	Area	Deri mean	Deri std	Deri median
PSS (50-50%)	0.873	0.211	0.234	0.171	0.234	0.516	0.234	0.059	0.865	0.061	0.865	0.087	0.596
CD-RISC (50-50%)	0.312	0.857	0.873	0.968	0.952	0.810	0.904	0.631	0.795	0.826	0.795	0.920	0.920
PSS + CD-RISC (50-50%)	0.558	0.617	0.593	0.502	0.570	0.796	0.593	0.235	0.850	0.293	0.850	0.418	0.718
PSS (33-33%)	0.550	0.089	0.129	0.051	0.112	0.294	0.120	0.030*	0.406	0.025*	0.406	0.023*	0.047*
CD-RISC (33-33%)	0.584	0.375	0.317	0.299	0.317	0.439	0.375	0.206	0.439	0.299	0.439	0.355	0.692
PSS + CD-RISC (33-33%)	0.621	0.025*	0.017*	0.003**	0.011*	0.102	0.037*	0.009**	0.044*	0.003**	0.044*	0.025*	0.138

표 1. 스트레스 반응성 통계 결과

	GSR Features												
	Peak num	Energy	Amp max	Amp min	Amp mean	Amp std	Amp median	Max -min	Slope	Area	Deri mean	Deri std	Deri median
PSS (50-50%)	0.280	0.080	0.059	0.136	0.095	0.190	0.084	0.004**	0.667	0.007**	0.667	0.016*	0.992
CD-RISC (50-50%)	0.055	0.129	0.119	0.749	0.327	0.129	0.379	0.093	0.072	0.026*	0.072	0.124	0.447
PSS + CD-RISC (50-50%)	0.098	0.088	0.102	0.547	0.221	0.174	0.196	0.018*	0.249	0.008**	0.249	0.034*	0.642
PSS (33-33%)	0.163	0.027*	0.060	0.083	0.071	0.193	0.036*	0.003**	0.294	0.004**	0.294	0.013*	0.148
CD-RISC (33-33%)	0.249	0.157	0.109	0.375	0.146	0.126	0.249	0.126	0.079	0.079	0.079	0.168	0.865
PSS + CD-RISC (33-33%)	0.094	0.011*	0.017*	0.074	0.063	0.044*	0.053	0.037*	0.087	0.006**	0.087	0.004**	0.271

표 2. 스트레스 회복성 통계 결과

4. 향후 연구 방향

본 논문에서는 웨어러블 디바이스에 기반한 심전도 측정을 통해 개인 인증 알고리즘를 개발하고자 다양한 노이즈 및 약한 신호로부터 개인 인증 성능을 유지할 수 있는 다양한 전처리 방법을 구현하였으며, 해당 방법을 통해 인증 성능이 기존 연구들과 비교하여 준수한 성능을 보이는 것을 확인하였다.

향후 연구에서는 상용화되어 있는 웨어러블 디바이스를 이용한 데이터 측정을 진행하고 전문기기와 신호 품질을 비교하여 차이점을 보정할 수 있는 알고리즘을 개발할 것이다. 이를 통해 웨어러블 디바이스에서도 심전도 기반 개인 인증이 가능하며 미래의 보안방법으로 이용될 수 있다는 것을 보여줄 수 있을 것으로 기대된다.

5. Acknowledgements

이 논문은 경찰청이 지원한 '스마트 건강관리(www.kipot.or.kr)'의 지원을 받아 수행된 연구결과입니다. [과제명: 라이프로그 데이터 획득 웨어러블 시스템 개발 및 경찰관 맞춤형 건강관리 서비스 개발/ 과제번호: 220222M04]

6.참고 문헌

[1] Allen, Andrew P., et al. "The trier social stress test: principles and practice." Neurobiology of stress 6 (2017): 113-126.

[2] Can, Yekta Said, Bert Arnrich, and Cem Ersoy. "Stress detection in daily life scenarios using smart phones and wearable sensors: A survey." Journal of biomedical informatics 92 (2019): 103139.

[3] Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. Journal of Health and Social Behavior, 24(4), 385-396.

[4] Connor, K. M., & Davidson, J. R. T. (2003). Development of an new resilience scale: The Connor-Davidson resilience scale (CD-RISC). Depression and Anxiety, 18(2), 76-82.

P-162

웨이블릿 도메인을 활용한 EUS 영상에서 딥러닝 기반 췌장 낭종 분할

오석[1*], 김영재[1], 김의주[2], 조재희[3], 김광기[1]

가천대 길병원 의공학 교실[1]

가천대 길병원 소화기 내과[2]

강남 세브란스 병원 소화기 내과[3]

Deep learning-based pancreas cystic lesion segmentation on EUS images via wavelet domain

Seok Oh[1*], Young Jae Kim[1], Eui Joo Kim[2], Jae Hee Cho[3], Kwang Gi Kim[1]

Department of Biomedical Engineering, Gil Medical Center, Gachon University, Incheon, Korea[1]

Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea[2]

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea[3]

[*]seogo1216@gmail.com

Abstract

In this study, we introduce a deep learning-based pancreas cystic lesion segmentation technique on EUS image via wavelet domain. The deep model was developed to utilize the high frequency details by applying the stationary wavelet transform. Notably, the segmentation result had been improved by utilizing the wavelet coefficient. Furthermore, the model using the proposed technique shown the highest performance among different deep learning-based segmentation models. As a result, this proposed technique is expected to improve the segmentation performance of the pancreas cystic lesion on EUS images.

1. 연구 배경

췌장 낭종은 췌장의 비정상적인 염증성 병변이다. 이러한 췌장 낭종은 장액성, 점액성, 췌관내 유두 점액성 종양 등으로 나뉠 수 있다. 이 중 장액성 낭종은 암으로 진행 될 가능성이 낮지만, 점액성 낭종과 췌관내 유두 점액성 낭종은 체내 각 부위에 전이하여 생명에 위험을 초래하는 췌장암으로 진행 될 수 있다 [1]. 췌장암의 5년 생존율은 3-15%로 보고되며, 환자의 예후가 극히 불량한것으로 알려졌다 [2]. 따라서 췌장 낭종을 조기에 진단하여, 췌장암으로의 발전 가능성을 파악한 후 적절한 내과/외과적 치료를 수행하는 것이 중요하다.

일반적으로 췌장 낭종의 진단은 CT (Computed tomography), MRI (Magnetic resonance imaging) 또는 EUS (Endoscopic ultrasound)를 통해 촬영된 영상을 의료진이 시각적으로 분석함으로써 이루어진다. 이 중 EUS는 인체에 무해하고 반복 촬영이 가능하며, 비용이 저렴하여 쉽게 진단 검사에 적용이 가능하다. 하지만 오랜 시간 동안의 반복적인 영상 촬영 및 분석은 의료진의 업무 부하를 야기한다.

따라서 의료진의 의사결정과 업무 효율에 도움을 주기 위한 컴퓨터 보조 진단 시스템이 개발되고 있다. 이러한 컴퓨터 보조 진단 시스템의 개발 방법 중 딥러닝 기법은 다양하고 많은 데이터와 전문가의 라벨링을 학습하여, 높은 수준으로 의사 결정을 지원 할 수 있다.

일반적으로 딥러닝 기법의 적용점 중 하나인 분할은 병변의 모양과 형태를 예측 할 뿐 만 아니라, 병변의 위치를 제공하는 기능을 동시에 수행 할 수 있으며, 정확한 병변 분류 및 분석을 위해 우선적으로 시행되어야 한다.

Nguon et al. [3]은 딥러닝 기법으로 EUS 영상에서 췌장 낭종의 하위 유형에 대한 분류를 수행하였다. 하지만 자동 분류 작업에 앞서 필요한 병변 분할 과정은 수작업으로 진행되었다. Iwasa et al. [4]은 딥러닝 기반의 췌장 종양 분할 연구를 보고 하였다. 하지만 단단한 고형 병변인 췌장 종양에 대해서만 분할이 수행되었으며, 체액이나 공기가 채워진 낭종은 적용되지 않았다. Tonozuka et al. [5]은 딥러닝 기반의 췌장암 검출 모델을 제안하였다. 하지만 병변의 정확한 모양과 형태를 파악 할 수 있는 분할은 수행되지 않았을 뿐만 아니라, 췌장암으로 발전 될 수 있어 조기 진단이 필요한 낭종에 대한 검출은 적용되지 않았다. 따라서 췌장 낭종을 조기에 진단하여 췌장암으로의 발전 가능성을 파악 할 수 있도록, EUS 영상에서 췌장 낭종을 분할하여, 병변의 모양과 형태, 위치 등을 제공하는 연구가 필요하다.

EUS는 각 영상 마다 해상도 (Resolution)와 대조도 (Contrast) 등이 서로 차이를 보이므로, 원활한 췌장 낭종 분할에 어려움이 따른다. 따라서 EUS 영상에서 원활한 췌장 낭종 분할을 수행하기 위해, 영상의 신호가 급격히 변화하는 국부적인 고주파 영역 정보를 학습해야 할 필요가 있다. Qu et al. [6]은 7T MRI 영상 합성 성능 개선을 위해, 이산 웨이블릿 변환 (Discrete wavelet transform)을 통해 추출한 웨이블릿 도메인 정보와 딥러닝 네트워크를 결합한 WAT (Wavelet-based affine transform) 레이어를 제안한 바 있다. 위 연구의 영상 합성 모델은 특징을 추출 하는 인코더 (Encoder)와 영상을 합성하는 디코더 (Decoder)로 구성되어있다. 인코더로 추출된 영상의 특징을 디코더를 통해 픽셀 공간에 투영함으로써, 고해상도 영상을 합성하게 된다. 이와 같이, 딥러닝 기반 분할 모델은 인코더를 통해 영상의 특징을 추출하고, 디코더를 이용하여 분할 마스크를 생성한다. 따라서 딥러닝 기반 분할 모델에서도 웨이블릿 도메인 정보를 이용하여 영상 특징을 추출한다면, 분할 성능을 개선 할 수 있을 것이라 가정 할 수 있다. 하지만 이산 웨이블릿 변환 시, 영상을 한 단계 분해할 때 마다 다운 샘플링을 통한 이미지 크기 감소가 일어나므로 정보의 손실이 발생한다. 반면, 정상 웨이블릿 변환 (Stationary wavelet transform)은 다운 샘플링을 통한 이미지 크기 감소가 발생하지 않아, 이산 웨이블릿 변환의 단점을 보완한다.

따라서 본 연구에서는 영상 합성에 이용되던 웨이블릿 도메인 정보를 딥러닝 기반 분할에 이용하고, 이산 웨이블릿 변환의 단점을 보완하고자 정상 웨이블릿 변환을 통한 EUS

영상에서의 췌장 낭종 분할 기법을 제안하고자 한다.

2.연구 방법

본 연구에서는 강남 세브란스 병원에서 수집된 59명 환자의 EUS 영상 364장을 이용하였다. 또한, 학습 데이터와 평가 데이터를 5-겹 (Five-Fold)으로 나뉘어 교차 검증하였다.

실험에 사용된 딥러닝 기반의 베이스 모델은 두 가지로, 인코더-디코더 (Encoder-Decoder) 기반의 SegNet [7]과 U-Net [8] 모델이다. Haar 함수를 모웨이블릿 (Mother wavelet)으로 하는 4 레벨의 정상 웨이블릿 변환을 시행하여, EUS 영상에서 수평, 수직, 대각 방향의 고주파 웨이블릿 계수를 추출하였다. 그 후, 추출된 웨이블릿 계수를 WAT 레이어 [6]를 통해 특징 추출기 역활을 하는 인코더와 결합하였다. 웨이블릿 분해 과정에서 다운 샘플링이 발생하지 않는 정상 웨이블릿 변환을 이용하였음으로, 웨이블릿 계수가 WAT 레이어 [6]에 입력되기 전, 각 인코더 레벨만큼의 컨볼루션-컨볼루션-풀링 블록을 통과함으로써, 웨이블릿 특징 추출과 다운 샘플링이 시행된다. WAT 레이어 [6]에서는 웨이블릿 특징이 두 개의 컨볼루션 블록에 나뉘어 통과함으로써, 웨이블릿 α 특징과 웨이블릿 β 특징을 추출하게 된다. 인코더의 각 레벨마다 딥러닝 네트워트에서 추출된 이미지 특징에 웨이블릿 α 특징을 곱 연산하고, 웨이블릿 β 특징을 합 연산한다. 해당 네트워크의 구조는 그림 1에 도시 되었다.

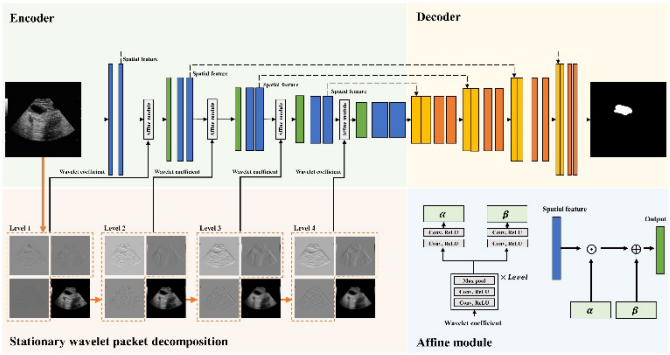


그림 1. U-Net 모델과 정상 웨이블릿 계수 (Stationary wavelet coefficient)의 결합

딥러닝 학습 간, 학습율 $4*10^{-4}$, 배치 사이즈 4를 설정하였으며, 아담 최적화 기법 (Adam Optimizer)과 다이스 손실 함수 (Dice loss function)를 이용하였다. 손실 함수가 10 에포크 (Epoch) 동안 감소하지 않을 시, 학습율은 0.5배 감소시켰으며, 20 에포크 동안 학습율이 감소하지 않을 시, 학습을 조기 종료 하였다. 또한, 오버 피팅 (Overfitting)을 방지하기 위해, 학습 데이터에 랜덤하게 회전 (Roation), 크기 (Scale), 이동 (Translation), 반전 (Flip) 변환이 수행되었다. 분할 성능 지표로는 DSC (Dice similarity coefficient), IoU (Intersection over union)를 이용하였으며, 윌콕슨 검정 (Wilcoxon test)을 통해 통계적 유의성을 검증하였다. 추가적으로 IoU 값이 90, 70, 50를 초과하는 분할 결과의 백분율을 계산하였다.

3. 연구 결과

베이스 모델과 웨이블릿 계수를 이용하여 췌장 낭종을 분할한 결과 비교는 표 1에 나타나 있다.

SegNet을 베이스 모델로 설정한 경우, 이산 웨이블릿 변환을 이용하였을 때 평균적으로 DSC 1.4, IoU 1.5의 증가를 보이며, 정상 웨이블릿 변환을 이용하였을 때 평균적으로 DSC 1.5, IoU 1.9의 증가를 보인다. IoU 값이 50을 초과하는 비율은 86.0%, 70을 초과하는 비율은 62.5%로 정상 웨이블릿 변환을 이용하였을 때, 가장 높은 수치를 보인다. 하지만 IoU 값이 90을 초과하는 비율은 베이스 모델에서 가장 높은 수치를 보였다.

U-Net을 베이스 모델로 설정한 경우, 이산 웨이블릿 변환을 이용하였을 때 평균적으로 DSC 2.5, IoU 2.9의 성능 증가를 보이며, 정상 웨이블릿 변환을 이용하였을 때 DSC 3.4, IoU 4.3의 성능 증가를 보였다. IoU 값 50, 70, 90을 초과하는 비율은 정상 웨이블릿 변환을 이용한 모델에서 각각 84.6%, 66.1%, 21.7%로 가장 높은 수치를 보였다.

표 1. 베이스 모델들과 웨이블릿 도메인 활용 모델들의 분할 성능 비교 (*: p<0.05, ***: p<0.005, ns: no significant)

	Performance				
	DSC (std)	IoU (std)	Percentage IoU>90, %, (*n*)	Percentage IoU>70, %, (*n*)	Percentage IoU>50, %, (*n*)
Baseline 1					
SegNet	76.9^{ns} (23.2)	67.0^{ns} (24.5)	**13.5 (*n*=49)**	56.7 (*n*=206)	78.2 (*n*=284)
SegNet w/ DWT	78.3^{ns} (21.8)	68.5^{ns} (23.2)	10.2 (*n*=37)	59.0 (*n*=214)	82.6 (*n*=300)
SegNet w/ SWT	**78.4 (23.2)**	**68.9 (23.8)**	11.0 (*n*=40)	**62.5 (*n*=227)**	**86.0 (*n*=312)**
Baseline 2					
U-Net	76.0*** (25.4)	66.6*** (26.1)	13.5 (*n*=49)	57.6 (*n*=209)	79.6 (*n*=289)
U-Net w/ DWT	78.5^{ns} (24.3)	69.5* (25.1)	16.0 (*n*=58)	65.0 (*n*=236)	83.2 (*n*=302)
U-Net w/ SWT (proposed)	**79.4 (24.3)**	**70.9 (25.3)**	**21.7 (*n*=79)**	**66.1 (*n*=240)**	**84.6 (*n*=307)**

표 2에 도시된 바와 같이, 다른 딥러닝 모델들 [7-11]과 비교 하였을 때, U-Net을 베이스로 하여 정상 웨이블릿 변환을 이용한 모델이 DSC, IoU 결과와 IoU 값이 90, 70을 초과하는 비율에서 가장 높은 수치를 보였다.

표 2. 딥러닝 모델의 분할 성능 비교 (**: p<0.01, ***: p<0.005, ns: no significant)

	Performance				
	DSC (std)	IoU (std)	Percentage IoU>90, %, (*n*)	Percentage IoU>70, %, (*n*)	Percentage IoU>50, %, (*n*)
U-Net++ w/o DS	77.3*** (25.7)	68.3*** (26.1)	14.6 (n=53)	53.4 (n=194)	73.6 (n=267)
U-Net++ w/ DS	77.9^{ns} (24.7)	69.0^{ns} (25.9)	19.8 (n=72)	53.4 (n=194)	71.6 (n=260)
Residual U-Net	74.4*** (24.6)	64.1*** (25.3)	11.3 (*n*=41)	52.3 (n=190)	75.2 (n=273)
Attention U-Net	76.4** (26.4)	67.5** (26.9)	17.4 (n=63)	61.2 (n=222)	81.8 (n=297)
SegNet	76.9*** (23.2)	67.0*** (24.5)	13.5 (*n*=49)	56.7 (*n*=206)	78.2 (*n*=284)
U-Net	76.0*** (25.4)	66.6*** (26.1)	13.5 (*n*=49)	57.6 (*n*=209)	79.6 (*n*=289)
U-Net w/ SWT (proposed)	**79.4 (24.3)**	**70.9 (25.3)**	**21.7 (*n*=79)**	**66.1 (*n*=240)**	84.6 (*n*=307)

4. Acknowledgements

본 연구는 2022년도 한국지능정보사회진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임 (202205240001)

5.참고 문헌

[1] Garcea, G.; Ong, S.; Rajesh, A.; Neal, C.; Pollard, C.; Berry, D.; Dennison, A. Cystic lesions of the pancreas: a diagnostic and management dilemma. Pancreatology 2008, 8, 236-251.

[2] Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN esti-mates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians 2018, 68, 394-424.

[3] Nguon, L.S.; Seo, K.; Lim, J.-H.; Song, T.-J.; Cho, S.-H.; Park, J.-S.; Park, S. Deep Learning-Based Differentiation between Mucinous Cystic Neoplasm and Serous Cystic Neoplasm in the Pancreas Using Endoscopic Ultrasonography. Diagnostics 2021, 11, 1052.

[4] Iwasa, Y.; Iwashita, T.; Takeuchi, Y.; Ichikawa, H.; Mita, N.; Uemura, S.; Shimizu, M.; Kuo, Y.-T.; Wang, H.-P.; Hara, T. Automatic Segmentation of Pancreatic Tumors Using Deep Learning on a Video Image of Contrast-Enhanced Endo-scopic Ultrasound. Journal of clinical medicine 2021, 10, 3589.

[5] Tonozuka, R.; Itoi, T.; Nagata, N.; Kojima, H.; Sofuni, A.; Tsuchiya, T.; Ishii, K.; Tanaka, R.; Nagakawa, Y.; Mukai, S. Deep learning analysis for the detection of pancreatic cancer on endosonographic images: a pilot study. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences 2021, 28, 95-104.

[6] Qu, L.; Zhang, Y.; Wang, S.; Yap, P.-T.; Shen, D. Synthesized 7T MRI from 3T MRI via deep learning in spatial and wavelet domains. Medical Image Analysis 2020, 62.

[7] Badrinarayanan, V; Kendal, A; Cipolla, R. SegNet: A Deep Convolutional Encoder-Decoder Architecture for Image Segmentation. IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence, 2017, 39.12: 2481-2495.

[8] Ronneberger, O.; Fischer, P.; Brox, T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In Proceed-ings of the International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention, 2015; pp. 234-241.

[9] Oktay, O.; Schlemper, J.; Folgoc, L.L.; Lee, M.; Heinrich, M.; Misawa, K.; Mori, K.; McDonagh, S.; Hammerla, N.Y.; Kainz, B. Attention u-net: Learning where to look for the pancreas. arXiv preprint arXiv:1804.03999 2018.

[10] Zhang, Z.; Liu, Q.; Wang, Y. Road extraction by deep residual u-net. IEEE Geoscience and Remote Sensing Letters 2018, 15, 749-753.

[11] Zhou, Z.; Siddiquee, M.; Tajbakhsh, N.; Liang, J.U. A Nested U-Net Architecture for Medical Image Segmentation. arXiv 2018. arXiv preprint arXiv:1807.10165.

P-163

실시간 모니터링이 가능한 가정용 산소포화도 측정 시스템 개발

정수빈[1*], 서보민[1], 남상훈[1], 최여은[1], 안혜성[1], 신태민[1]
연세대학교 의공학과[1]

Development of a system for measuring oxygen saturation in the home using real-time monitoringAmplification

Subin Jung[1*], Bomin Seo, Sanghoon Nam, Yeoeun Choi, Hyeseong An, Taemin Shin[1]
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
*integerbin@naver.com

Abstract

Oxygen is an essential factor for the normal function of the body, and hemoglobin contained in red blood cells is responsible for the supply of oxygen in our body. The oxygen saturation in the blood is defined as the ratio of the concentration of hemoglobin combined with oxygen to the concentration of total hemoglobin in the blood. Recently, oxygen saturation has been used as an important parameter in the COVID-19 diagnosis and clinical field, and oxygen saturation levels can be simply measured without giving users discomfort or fear of blood collection through a non-invasive measurement method using a pulse oximeter.
However, the existing measurement method has the disadvantage that it is difficult to distinguish pulse signals due to the influence of noise, and this paper developed an oxygen saturation measurement system that can be easily used by users at home and can be monitored in real time.

1. 연구 배경

산소는 인체의 기능이 정상적으로 동작하고 유지되기 위해 필수적인 요소이다. 산소량이 감소되면 조직 세포 내 에너지 대사가 제한되고 장시간 동안 산소가 공급되지 않을 경우 인체의 활동을 정지시킬 수도 있다. 이와 같이 중요한 산소의 공급을 책임지고 있는 것이 적혈구 속에 포함된 헤모글로빈이다. 혈중 산소포화도(Oxygen Saturation)는 혈액내의 총 헤모글로빈(Hemoglobin, Hb)의 농도에 대한 산소와 결합한 헤모글로빈 농도의 비율로 정의된다. 저산소증, 수면 무호흡증, 응급의학 등의 임상분야에서 중요한 파라미터로 사용되고 있으며 최근 코로나19 확진자가 증가하면서 산소포화도 측정기의 수요가 증가하고 있는 추세이다.

체내 동맥혈의 산소포화도를 측정하는 방법으로는 크게 침습적인 방법과 비침습적인 방법으로 분류된다. 임상에서 정확한 측정결과가 필요할 경우, 침습적인 측정 방법이 주로 사용되고 혈액을 채혈하여 화학적 혹은 광학적인 방법을 이용해 시료를 분석한다. 비침습적인 측정 방법은 광학적인 방법을 이용하여 손가락과 같은 신체 말초부위에 서로 파장이 다른 빛을 조사하여 빛의 반사량 혹은 투과량을 측정한다. 비침습적인 측정 방법인 맥박산소계측기는 사용자에게 채혈에 대한 불쾌감이나 공포감을 주지 않으면서 간단하게 산소포화도 수치를 임상에서 측정할 수 있다는 장점이 존재한다.

그러나 기존 측정 방법은 외부 빛의 간섭, 움직임으로 인한 동잡음과 같이 노이즈의 영향을 쉽게 받아 맥박 신호의 구분이 어렵다는 단점이 존재한다. 따라서 본 논문에서는 이러한 제한점을 보완하여 가정에서도 사용자가 쉽게 사용할 수 있고 실시간 모니터링이 가능한 산소포화도 측정 시스템을 개발하였다.

2.연구 방법

2.1 시스템 구성

사용자의 산소포화도 수치 및 맥박수를 측정하기 위해 산소포화도 센서인 MAX30102(ANALOG DEVICES,USA)를 사용하였으며 MCU와 I2C 통신을 통해 red LED 값과 infra red LED 값을 획득하였다. 개발보드로는 BlueNRG-1 이 부착된 STEVAL-IDB007V2를 사용하였으며 디지털 센서를 통해 획득한 값들을 calibration한 후, 터미널 통신 프로그램을 사용해 데이터를 시각화하였다.

2.2 광 흡수도를 이용해 산소포화도 도출

산소포화도는 hemoglobin과 oxy-hemoglobin의 광 흡수도 비율을 이용해 계산한다. Hemoglobin과 oxy-hemoglobin의 광흡수도는 파장 660nm의 빛에서 뚜렷한 차이를 보이며, 이에 비해 파장 940nm의 빛에서는 작은 차이를 보인다.

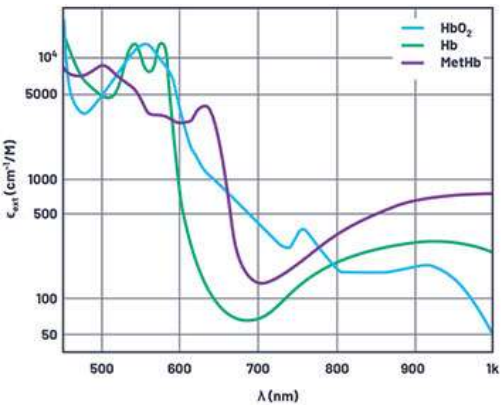


그림 1. hemoglobin과 oxy-hemoglobin의 광 흡수도 비율

혈류 조직을 통해 산란되는 빛을 측정하기 위해 MAX30102 센서에는 photo detector와 파장이 660nm인 red LED, 파장이 940nm인 infra red LED가 내장되어 있다. MAX30102 센서에 내장된 2개의 LED(infra red, red)가 설정한 sampling rate에 따라 일정한 주기로 서로 스위칭된다. 산소포화도 값과 심박수 계산을 위하여 100개의 데이터를 추출해 평균값(DC 성분)을 제거한 후

AC값을 도출하였다. Threshold 계산 후 피크 검출 알고리즘을 통해 peak 값을 가지는 데이터를 저장한 후 peak가 두 번 이상 존재할 시 정상으로 간주하고 분당 맥박수를 계산하였다. 또한 infra red, red LED 각각의 DC값에 대한 AC값의 비율인 R값을 구한 뒤 calibration을 통해 산소포화도 값을 도출하였다.

$$SpO_2 = aR^2 + bR + c$$

$$R = \frac{AC_{red}/DC_{red}}{AC_{ired}/DC_{ired}}$$

식 1. SpO2 계산식

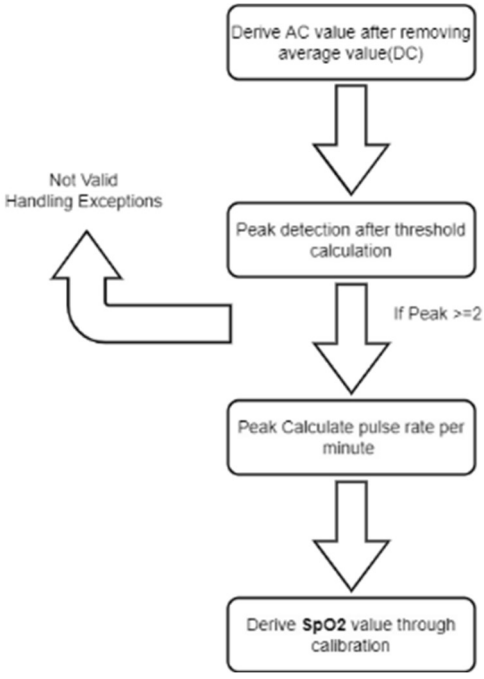


그림 2. 산소포화도 계산 알고리즘

3. 연구 결과

그림 3은 알고리즘을 거쳐 계산된 산소포화도 수치와 분당 맥박수 bpm값을 보여주고 있으며 사용자의 호흡 상태가 실시간으로 모니터링되는 것을 확인할 수 있다.

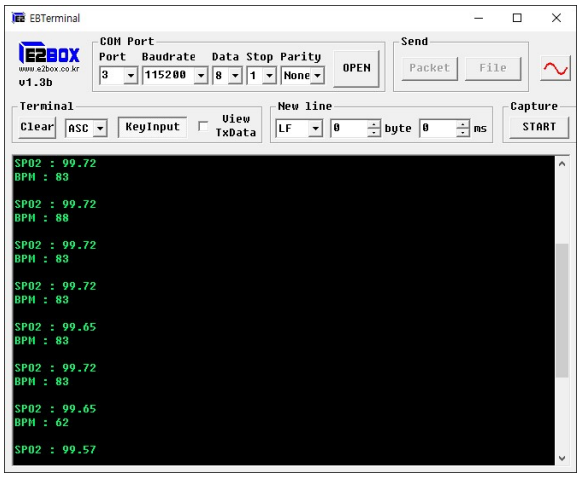


그림 3. 산소포화도 및 심박수 측정

그림 4는 UART통신을 통해 획득한 MAX30102 센서에서 전송된 LED 데이터이다. 위의 초록색 그래프는 infra red LED의 데이터, 아래의 빨간색 그래프는 red LED의 데이터를 나타내고 있다.



그림 4. UART 통신을 통해 얻은 LED 데이터

또한 기존에 사용한 디지털 센서와 같은 계열사에서 생산한 MAX30101 센서를 사용하여 손가락 뿐만 아니라 손목에서도 심박수를 확인할 수 있도록 개발을 진행하였다. MAX30101 센서에는 green LED가 부착되어 있어 피부에 대한 광 투과력이 높아 red LED, infra red LED를 사용했을 때보다 손목에서의 맥박 신호 파형이 뚜렷하게 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

본 논문에서 개발한 시스템을 통해 사용자의 산소포화도 수치와 심박수를 간단하게 실시간으로 모니터링할 수 있었다. 그러나 여전히 동잡음에 민감해 측정 도중 움직이면 정확한 값을 도출할 수 없는 취약점이 존재한다. 추후 노이즈 제거 알고리즘에 관한 연구가 필요할 것으로 사료되며, 소자의 특성을 살려 휴대하기 편리한 형태로 무선통신 기능을 추가하여 개발이 진행될 예정이다.

5.참고 문헌

[1] 김수진 외, 산소포화도 측정을 위한 신호처리방법 및 계산 알고리즘, 한국광학회지(2000), pp.452-456

[2] 김태군. "FFT를 이용한 산소포화도 측정방법에 관한 연구." 국내석사학위논문 상지대학교 대학원, 2012. 강원도

[3] G. M. Azmal, A. Al-Jumaily and M. Al-Jaafreh, "Continuous Measurement of Oxygen Saturation Level using Photoplethysmography Signal," 2006 International Conference on Biomedical and Pharmaceutical Engineering, 2006, pp. 504-507.

[4] Dean R Hess. “Pulse Oximetry: Beyond SpO2” Respiratory Care December 2016, 61 (12) 1671-1680

[5] Santiago Lopez. “Pulse Oximeter Fundamentals and Design”2011 Freescale Semiconductor, Inc.Rev. 2, 11/2012

P-164

욕창 방지를 위한 체압 감지 시스템 기초 연구

서보민[1*], 남상훈[1], 최여은[1], 안혜성[1], 정수빈[1], 신태민[1]

연세대학교 의공학부[1]

A Basic Study on the Body Pressure Detection System to Prevent pressure ulcer

B.M Seo[1*], S.H Nam[1], Y.E Choi[1], H.S An[1], S.B Jung[1], T.M Shin[1]

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

*sbm8011 @naver.com

Abstract

This study is a basic study of a pressure ulcer prevention system for wheelchair users. Vessels refer to tissue necrosis or ulcers due to blood circulation disorders in the body part due to continuous pressure or heat or friction on protrusions such as bones of the body. When using a wheelchair for a long time, if it is maintained in a constant position for a long time when using a wheelchair for a long time, the incidence of bedsores in the body part in direct contact with the wheelchair increases. The pressure ulcer causes not only pain but also various complications. This not only increases treatment time, but also increases treatment costs. Therefore, a basic system study was conducted to measure the body pressure acting on the wheelchair, check the distribution of body pressure, and notify the user so that the posture of the user can be changed.

1. 연구 배경

급속한 고령화 시대를 맞이하고 있는 우리나라에서 휠체어의 사용량은 꾸준히 증가하고 있고 장애인 인구가 증가하는 추세이기 때문에 휠체어 사용 환자가 증가하고 있다. 휠체어 사용자에게 가장 흔하게 나타나는 부작용은 욕창이다. 욕창은 지속적인 압박, 온도, 습도, 상처 등의 복합적인 원인으로 신체 부위에 혈액순환 장애가 일어나 산소나 영양 공급의 부족으로 인해 조직의 괴사나 궤양을 뜻한다. 욕창을 주로 돌출 부위에 발생하며, 휠체어 사용자는 의자와 환자의 엉덩이 부위의 압력이 가장 높은 부분에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 욕창이 발생하게 되면 통증, 피부 손상, 수포 같은 증상이 생기고 이차 감염에 의한 패혈증, 골수염과 같은 합병증을 유발한다. 이에 따라 치료 기간이 늘어나고 치료 비용 또한 증가하고 사망률 또한 증가하게 된다.

따라서 본 연구에서는 욕창을 방지하기 위한 체압 감지 시스템 기초 연구를 진행하였다. 4개의 Load Cell을 통해 일정한 하중을 지속적으로 측정한다. 측정된 값을 통하여 사용자의 움직임을 확인하며, 움직임이 일정 시간 동안 없다고 판단되는 경우 욕창의 우려가 있으므로 알람 등을 통하여 사용자나 주변 보호자에게 알려주도록 설계하였다.

2.연구 방법

본 연구에서 휠체어 사용자의 체압을 측정하기 위해 100kg까지 측정가능한 Load Cell(Cas, Korea) 4개를 사용하였다. Load Cell은 힘을 측정하여 전기신호로 변환을 해주는 센서다. 대부분의 후륜 휠체어는 뒷바퀴 2개와 보조 바퀴 2개인 4개 지점에서 대부분의 하중이 실린다. 따라서 각 프레임 사이에 4개의 load cell을 삽입하여 체중을 측정하였다.

ADS1232(Texas Instrument, USA)는 2개의 데이터의 차를 입력신호로 받으며, 최대 128배까지 증폭이 가능한 Analog-to-Digital Convertor이다. Data Rates는 80SPS를 사용하였으며, 본연구에서는 2배의 Gain을 하였다. ADS1232를 통해 Load Cell로부터 받은 Analog Signal을 Digital로 변환하며, ADS1232내부에 설정되어 있는 기능을 통해 일차적으로 Calibration을 한다.

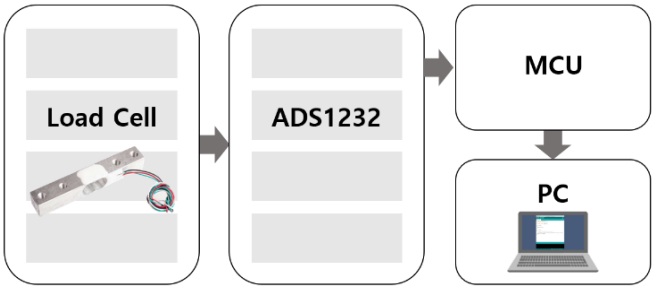


Figure 1. System Diagram

전체적인 시스템 블록도는 [Figure 1]과 같으며, ADS1232 4개를 통해 4개의 Load Cell 데이터를 받는다.

개발한 임베디드 시스템 제어를 위해 MCU는 ESP32(ESPressif Systems, China)를 사용하였다. ESP32는 2-core로 구성되어 있으며 240Mhz, 520KB의 SRAM, 448KB의 ROM이 구성되어 있다.

MCU는 SPI 통신을 통해 ADS1232와 통신을 하여 ADC 된 데이터를 받게 되며, MCU에서 이차적으로 Calibration을 하였다.

하드웨어적으로는 Capacitor를 통해서 각 IC의 전원부를 안전화 시켰으며, AVDD와 같은 Analog 전원부에는 bead를 사용하여 Load Cell로부터 측정되는 체압의 노이즈를 제거하였다.

이후 Serial 통신을 사용해 PC로 데이터를 전송한다. PC에서는 전송받은 데이터를 처리하여 체중의 분포도를 확인하고 사용자 또는 보호자에게 자세에 따른 체중 분포도와 알람을 주어 자세를 개선시키고자 하는 목적을 가진다.

본 연구에서 개발한 보드의 회로도는 [Figure 2]이며, 실제보드는 [Figure 3]이다.

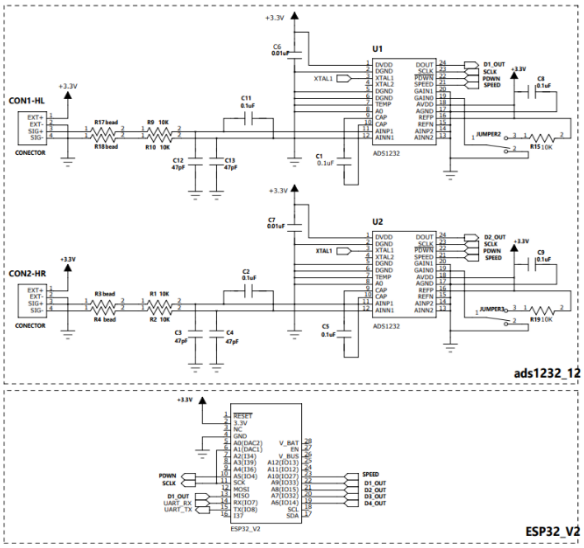


Figure 2. 개발한 Board Schematic

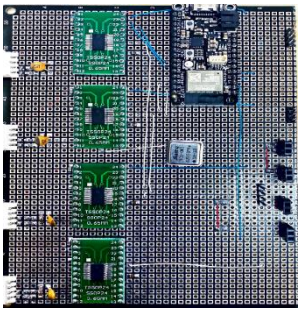


Figure 3. 실제 개발한 보드

3. 결론 및 향후 연구 방향

시대에 따라 고령화 인구가 증가하고 있다. 이에 따라 우리나라에서 휠체어의 사용량이 증가하고 있는 추세이며, 장애인 인구 증가하고 있다. 휠체어의 사용량과 사용 시간이 증가함으로 인해 부작용으로 욕창이 흔하게 나타난다.

욕창이란 지속적인 압박, 온도, 습도, 상처 등의 복합적인 원인으로 신체 부위에서 혈액순환 장애가 일어나 조직의 괴사나 궤양이 발생하게 되는 현상이다. 욕창은 주로 돌출 부위에 발생하며, 휠체어를 사용하는 경우 체압이 엉덩이 부위에 집중되며, 이에 따라 높은 압력으로 인해 엉덩이 부위에 욕창이 발생한다.

따라서 본 연구에서는 욕창을 방지하기 위한 체압 감지 시스템을 개발하였다. 4개의 Load Cell을 통해 일정한 하중을 지속적으로 측정하며, 측정된 값을 통하여 사용자의 움직임을 확인한다. 일정시간 동안 움직임이 없다고 판단되는 경우 욕창의 우려가 있으므로 알람을 나타내며, 4개의 Load Cell을 통해 하중 정도를 확인하여 하중의 무게가 골고루 분포되도록 자세를 고칠 수 있도록 사용자나 주변 보호자에게 알려주도록 설계하였다.

추후 연구로는 실제 사용 목적에 맞게 Load Cell의 성능을 보다 넓은 Range로 선정할 예정이며, PC외의 Application을 통해 핸드폰으로도 사용자나 보호자가 모니터링할 수 있도록 개발할 예정이다. 데이터의 안정화 및 노이즈 제거를 위해 하드웨어 필터 및 소프트웨어 필터를 적용할 예정이며, 패킷통신을 통해 데이터 전송 간에 안정화할 예정이다. 이후 데이터에 따른 정량적 지표를 수치화하여 체압의 분포와 시간에 따라 휠체어 내에서 자동으로 하중을 골고루 분포하도록 설계할 예정이다.

본 연구에서 개발한 내용을 통해 휠체어뿐만 아니라 장시간 앉아있거나 누워있는 환자의 욕창에 대비할 수 있으며, 자세 또는 체형변화를 분석하는 데 도움이 될 것으로 사료된다.

5.참고 문헌

[1]이아라, 장경배, "욕창 방지를 위한 체압 모니터링 시스템 개발", 2011, 대한임베디드공학회논문지 제6권 제4호

[2]허찬영(단장), "욕창의 예방과 치료: 임상 실무 지침서(Prevention and Treatment of pressure ulcers: clinical practice guideline)" 2009, 분당서울대학교병원 욕창자문위원단

[3]조현석, 류제청, 김규석, 문무성, 이인혁, "욕창방지방석용 공기 셀의 설계요소에 따른 체압 분포 특성 분석", 2007, 한국정밀공학회지 제24권 제5호, pp. 118~126

[4] Rosenthal, M. J., Felton, R. M., Hileman, D. L., Lee, M., Friedman, M., Navach, J. H. "A wheelchair cushion designed to redistribute sites of sitting pressure", 1996, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 77(3), 278-282

P-165

실시간 모니터링이 가능한 코골이 감지 및 주기성 판별 시스템 개발

안혜성[1*], 정수빈[1], 서보민[1], 남상훈[1], 최여은[1], 신태민[1]
연세대학교 의공학과[1]

Development of a snoring detection and periodicity discrimination system capable of real-time monitoring

H.S An[1*], S.B Jung[1], B.M Seo[1], S.H Nam[1], Y.E Choi[1], T.M Shin[1]
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
*gptjd0708@naver.com

Abstract

Continuous snoring hinders deep sleep and causes chronic fatigue in daily life. When snoring becomes serious, respiratory disorders frequently occur during sleep, which over activates the sympathetic nervous system to prevent the continuation of respiratory disorders in our body. Overactivation of the sympathetic nervous system poses a risk to cardiovascular relations. Therefore, in this study, a real-time monitoring system was developed to determine the intensity and periodicity of snoring through a sound detection sensor so that sleep patterns can be recognized at home. Through this, it is expected that the initial response to sleep disorders will be easy by determining the seriousness of snoring and recognizing sleep patterns that they did not know.

1. 연구 배경

수면장애는 전 세계적으로 삶의 질에 흔하고 또 광범하게 영향을 미치는 질환 중의 하나이다. 수면장애는 그 자체로도 독립된 질환일 뿐 아니라 정신과적 또는 내·외과적 질병에도 위험요인으로 작용해 그 치료와 예후를 복잡하게 만드는 특성이 있다. 수면 장애를 가장 잘 나타내는 대표적인 현상 중 하나는 코골이이며, 코골이는 잠을 자면서 숨을 쉴 때, 좁아진 기도로 공기가 억지로 지나가면서 기도의 좁은 부위가 떨리는 현상이다. 이러한 현상을 가진 코골이는 상기도 염증, 말초신경기능장애, 부교감 신경의 기능저하 및 혈관내피손상이라는 매우 다면적인 손상기전을 가질뿐더러 이러한 손상기전을 통하여 동맥경화증, 대사증후군, 고혈압, 심장질환 등 정신질환을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 또한 지속적인 코골이는 수면무호흡증이라는 위험성을 초래할 수도 있다. 현재 코골이가 있는 성인의 70%에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 발견되고 있다. 그러나 환자의 대부분은 본인 스스로가 증상을 느끼지 못해 심각한 상황임에도 잘 알지 못하는 경우가 존재한다. 또한 중증 폐쇄성 수면무호흡증 환자는 정상인보다 10년 안에 심혈관 질환이나 뇌혈관 질환으로 인한 사망률이 약 3배정도 증가하게 된다. 따라서 이런 많은 위험성이 초래되기 전에 코골이의 초기대응이 중요한 실정이다.

본 논문은 수면 무호흡증의 초기대응을 위해 실시간 모니터링이 가능한 코골이 감지 및 주기성 판별 시스템 구현을 목표로 한다. 소리 감지 센서를 통해 코골이의 세기와 주기성을 판별하며 이를 통해 코골이의 심각성을 알려주어 자신의 수면패턴을 인식하도록 하고자 한다.

2.연구 방법

코골이 신호를 감지하기 위해 가청신호감지 마이크 앰프인 KB4500W (K-bell, Korea)를 사용하였고, 전체적인 시스템 제어를 위한 MCU는 Atmega 4809(Microchip, USA)를 사용하였다. 음향 감지 센서를 거쳐 들어온 데이터 값을 MCU의 ADC를 통해 받았으며, 이 데이터를 MCU에서 다시 Calibration을 한 후, MCU의 UART 통신을 통해 실시간으로 들어오는 데이터를 Labview 프로그램을 사용하여 시각화하였다. 다음 <그림 1.>은 앞서 설명한 코골이 감지 및 주기성 판별을 위한 실시간 모니터링 시스템의 전체적인 블록다이어그램이다.

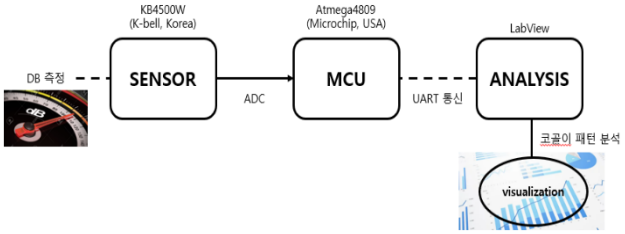


그림 1. 구현된 전체적인 시스템 구성도

2.1 dB값을 통한 코골이 신호 검출

먼저 코골이 패턴 인식을 하기에 앞서, 코골이 신호를 소리의 단위인 dB로 변환하는 과정이 필요하다. 가청신호 마이크 앰프인 KB4500W를 통해 감지되는 신호가 MCU의 ADC를 통해 전압값으로 출력이 되는데 이를 dB의 값으로 변환해주어야 한다. 이를 위해서 가청신호 마이크 앰프에 일정한 dB값을 가진 음원 source를 제공해주어 그때의 ADC로 출력되는 전압값을 살펴보는 실험을 진행하였다. 실험은 외부소음이 없는 조용한 실내에서 진행하였다. 음원 source의 dB값을 총 10가지 (40dB에서 85dB까지 5dB간격으로)로 나누어 각 dB값마다 90초씩 총 3번 가청신호 마이크앰프에 제공하였다. UART통신을 통해 출력되는 전압값인 ADC값을 각 dB에 따라 저장하였으며, 이를 평균을 내어 결과적으로 각 dB에 해당하는 ADC값을 도출할 수 있다. ADC값에 따른 dB 추정치 계산식은 dB = 49.219 * ln(ADC값) – 69.733으로 나타났다 <그림 2.>.

2.2 코골이 세기 및 주기성 판독

다음으로는 코골이 패턴인식을 위한 요소로 코골이의 세기와 주기성을 알아보고자 했다. 먼저 코골이 세기 판독이다. 가청신호 마이크 앰프인 KB4500W를 통해 들어온 소리 신호에 dB 변환 알고리즘을 적용한 후 UART 통신을

사용하여 데이터값을 출력했을 때, dB값이 60~69dB일 때는 약한 코골이, 70~79dB일 때는 보통 코골이, 80~89dB일 때는 약간 심한 코골이, 90~99dB인 경우는 심한 코골이로 분류하였다.

다음은 코골이 주기성 판독이다. 코골이 주기성 판별 알고리즘을 구성할 때 양상이 비슷한 코골이가 3번 반복되면 주기성을 띤다고 가정하였다. 코골이 신호는 숨을 들이쉴 때 코를 골아 소음이 발생하는 구간과, 숨을 내쉴 때 비교적 소음이 나지 않는 구간으로 구성되어 있다. 코골이 실험 결과, 숨을 들이쉴 때는 60dB이상의 소음이 발생하며, 숨을 내쉴 때는 60dB이하의 소음이 발생하므로 60dB를 기준으로 하여 알고리즘을 구성하였다. 60dB를 기점으로 코골이 신호가 한 번 발생할 때의 데이터 개수를 세었고 그 다음 이어서 들어오는 코골이 신호의 데이터 개수를 세었다. 이 때 처음 측정한 코골이 신호와 그 다음에 들어온 코골이 신호의 양상이 비슷하다면 그 두 코골이 신호 간의 데이터 개수가 비슷할 것이라는 가정을 하였다.

따라서 코골이 신호의 데이터 수가 앞선 코골이 신호와 데이터 수와 비슷한 경우가 연속적으로 2번 이상인 경우 주기적인 코골이라 판단하였다. 하지만 코골이 신호가 주기적이라고 해도 데이터의 수가 완벽하게 일치할 수는 없으므로 어느 정도 차이는 허용하는 알고리즘도 추가해주었다. 이는 실제 주기적인 코골이 음원을 사용하여 실험을 진행했으며, 결과적으로 데이터 개수가 1000개 이하의 범위에서 차이나는 경우는 주기적인 코골이 신호임을 허용하였다.

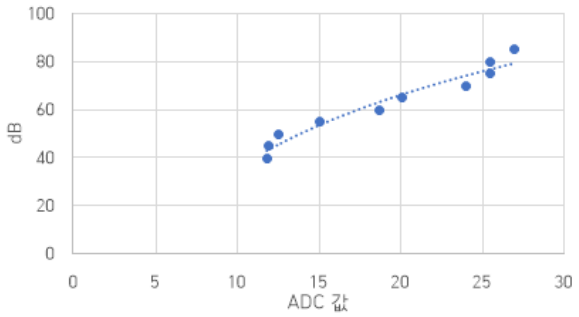


그림 2. 도출된 dB 추정치

3. 연구 결과

코골이의 실시간 패턴 분석을 위해 LabView 프로그램을 이용하여 시각화하였다. <그림 3.>은 모니터링을 위해 구성한 블록다이어그램의 일부이다. 실시간으로 들어오는 코골이 data를 가시적으로 나타내기 위해 chart로 구성하였으며, 코골이 세기의 분류에 따라 각 범위에 해당하는 세기가 발생하면 그에 따른 코골이의 심각성을 알려주는 문구가 뜨도록 구성하였다. <그림 4.>은 코골이 신호에 따라 결과물을 보여주는 LabView의 프런트패널이다.

본 논문에서 개발한 코골이 패턴분석을 위한 실시간 모니터링 시스템을 통해 코골이 세기가 어느정도인지, 코골이가 주기적인지 혹은 비주기적인지를 종합적으로 판단하여 코골이의 심각성을 알려줌으로써 코골이의 초기 대응에 기여할 것으로 기대된다. 또한 이는 코골이로 인한 수면장애의 초기 대응에도 용이할 것으로 사료된다.

추후 정확도를 향상시키기 위해 많은 data를 이용한 실험과정이 필요하며, 시스템 검증을 위해 많은 피실험자를 대상으로 실험을 진행할 필요가 있다고 판단된다. 또한 여러 종류의 수면 패턴을 분석하기 위해서는 추가적인 소자를 통한 시스템 개선이 필요할 것으로 사료된다.

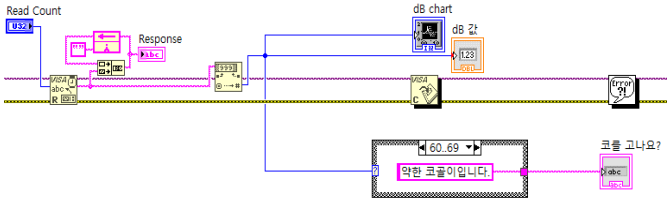


그림 3. LabView에서 구성한 블록다이어그램

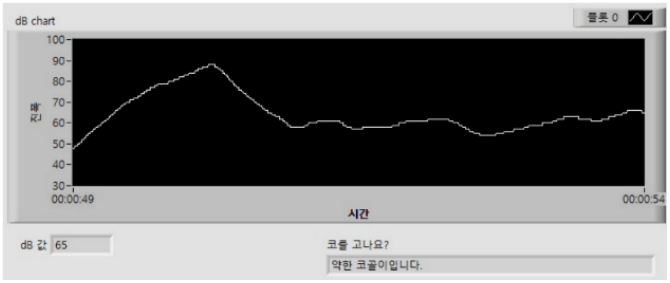


그림 4. LabView에서 구성한 프런트패널

5.참고 문헌

[1] J. Kelly, R. Strecker, and M. Bianchi, " Recent developments in home sleep-monitoring devices", ISRN Neurol., vol. 2012, pp.1-10, 2012.

[2] X. Zhu, W. Chen, T. Nemoto, Y. Kanemitsu, K. Kitamura, K. Yamakoshi, and D. Wei, "Real-time monitoring of respiration rhythm and pulse rate during sleep", IEEE Tran. Biomed. Eng., vol. 53, pp.2553-2563, 2006.

[3] Deary V, Ellis JG, Wilson JA, Coulter C, Barclay NL. Simple snoring: not quite so simple after all? Sleep Med Rev 2014;18:453-62

[4] Lee JG. Pathophysiology of snoring. Korean J Rhinol 1995;2:3-7.

[5] 대한비과학회 코골이와 수면무호흡증, 아이엠이즈커퍼니 2016

[6] 조석현, 코골이의 임상적 의의, 대한비과학회, 2016

P-166

고압산소챔버 내부 환자 모니터링을 위한 생체신호 측정 시스템 개발

최여은[1*], 안혜성[1], 정수빈[1], 서보민[1], 남상훈[1], 신태민[1]
연세대학교 의공학과[1]

Development of Biological Singal Measurement System for Patient Monitoring in Hyperbaric Oxygen Chamber

Yeoeun Choi [1*], Hyeseong An[1], Subin Jung[1], Bomin Seo[1], Sanghoon Nam[1], Taemin Shin [1]
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
*dudms923@naver.com

Abstract

Hyperbaric oxygen therapy is a treatment that activates metabolism by improving oxygen supply to cells in tissues by inhaling 100% of oxygen at pressures above atmospheric pressure (1ATA) and delivering oxygen to the patient's tissues. If oxygen dissolves a lot in plasma as the pressure rises and exceeds the appropriate level, a side effect called oxygen toxicity that causes brain injuries, especially convulsions, can occur. During hyperbaric oxygen treatment, electronic devices cannot be carried due to safety problems because the inside of the chamber is a hyperbaric environment. Since general bio-signal measuring medical devices used in hospitals cannot be used inside the chamber, continuous monitoring by medical staff is required to prevent side effects. In this study, we developed a biosignal measurement system to monitor patients inside the hyperbaric oxygen chamber, and the bio-signals that can be measured in the developed system were PPG raw data, SpO2 data, ECG raw data, and compared with the bio-signal simulator, SpO2 showed 98.31% and ECG 95.89%. This system is intended to be used in a multi-person chamber that compresses oxygen into air rather than oxygen and breathes oxygen individually through a mask to minimize human casualties.

1. 연구 배경

고압산소치료는 대기압(1기압) 이상의 압력에서 산소 100%를 환자가 흡입해 환자의 조직으로 산소를 전달함으로써 조직 내 세포에 대한 산소공급을 향상시켜 신진대사를 활발하게 해주는 치료법이다.[1][5] 높은 농도의 산소는 혈관형성에 수적인 콜라겐 기질형성에 도움을 주며 상처치유를 촉진시키는데 효과적이다[1][2][3] 따라서 고압산소치료의 적응증은 대표적으로 감압병, 공기색전증, 일산화탄소 중독, 당뇨족, 괴사성 연조직 감염 치료 등이 있다.[6]

고압산소치료 진행 시에는 평상시보다 많은 산소가 혈장에 녹아들게 된다.[1][7] 압력상승에 따라 산소가 혈장에 많이 녹아들어 적정이상을 넘어가게 되면 뇌중상, 특히 경련을 일으키는 산소독성이라는 부작용이 발생할 수 있다.[33] 부작용 방지를 위한 환자의 상태 파악을 위해 치료 진행중에는 의료진이 상시대기하고 있다.

고압산소치료를 위해 사용되는 의료용 고압산소챔버는 다인용 챔버로, 챔버 내 공기를 압축하고 환자들은 마스크를 통해 산소를 개별적으로 호흡하는 멀티플레이스 챔버와 1인용 챔버로 100%농도의 산소로 챔버 내 공기를 압축하는 모노플레이스 챔버로 2가지 유형이 있다.[2] 고압산소치료 시 챔버 내부는 고압 환경이기 때문에 안전문제로 전자장치는 소지할 수 없다. 병원에서 사용하는 일반 생체신호 측정 의료기기를 챔버 내부에서 사용할 수 없기 때문에 의료진의 지속적인 모니터링을 필요로 한다.

따라서 본 연구에서는 고압산소챔버 내부 환자를 모니터링하기 위한 생체신호 측정 시스템을 개발하였으며, 인명피해를 최소화하기 위해 산소가 아닌 공기로 압축하고 마스크를 통해 산소를 개별적으로 호흡하는 다인용 챔버에서의 사용을 목적으로 둔다.

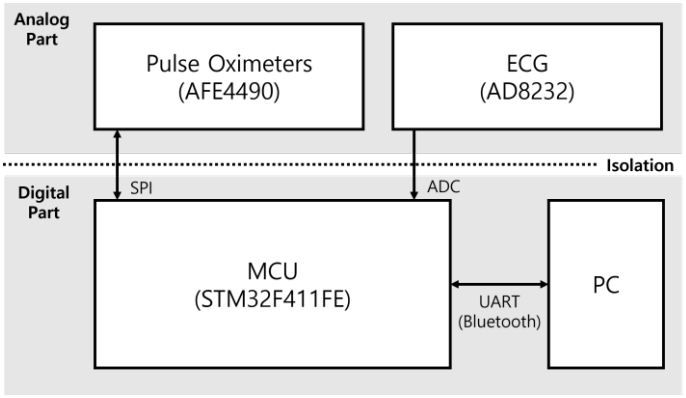


그림 1. 시스템 구성도

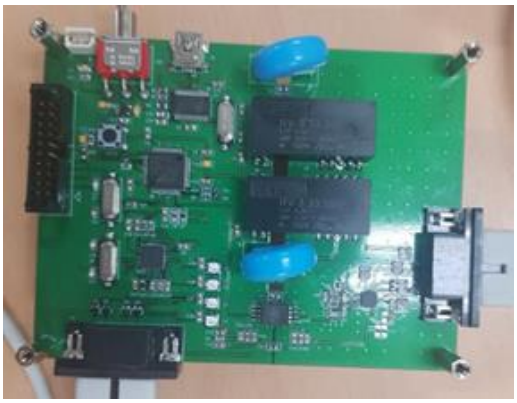


그림 2. 개발된 PCB

2.연구 방법

본 연구에서 개발된 생체신호 측정 시스템은 환자의 안전을 위해 챔버 내부가 아닌 챔버 외부에서 사용되며 환자가 부착해야 하는 전극 케이블만 페넌트레이트하여 챔버내부에 위치해 환자에게 부착한다.

전체적인 시스템 제어를 위해 Microcontroller는 Cortex-M4기반의 STM32F411RE(STMicroelectronics Ins, USA)를 사용하였다. 산소포화도 및 맥박 측정을 위한 소자는 Analog front-end 기반의 AFE4400(ANALOG DEVICES, USA)를 사용하였으며, 심전도를 획득하기 위한 소자 또한 Analog front-end 기반의 AD8232(ANALOG DEVICES, USA)를 사용하였다. 시스템 구성도는 <그림 1>과 같으며, 실제 개발된 PCB는 <그림 2>와 같다.

시스템은 환자의 안전 및 디지털 및 아날로그 파트 간 노이즈 간섭 최소화를 위한 전원분리로 Analog part와 Digital part를 isolation하였다. MCU인 STM32F411RE는 AFE4490과 SPI(Serial Peripheral Interface)통신을 하여 데이터를 수신하며 ECG는 ADC(Analog to Digital)를 통해 데이터를 수신한다. MCU에서 처리된 생체신호 데이터들은 UART(Universal Asynchronous Receiver/Transmitter)통신을 통해 PC프로그램으로 전달한다. 개발된 보드는 챔버의 외관에 위치하므로 PC와의 통신은 Bluetooth를 사용하였다.

PPG raw data	START	ID	DATA NUM	DATA1	DATA2	DATA3	DATA4	CHECKSUM	END
SpO2 data	START	ID	DATA NUM	DATA1				CHECKSUM	END
ECG raw data	START	ID	DATA NUM	DATA1		DATA2		CHECKSUM	END
HR data	START	ID	DATA NUM	DATA1				CHECKSUM	END

그림 3. 생체신호 데이터 패킷

개발된 생체신호측정 시스템 하드웨어로부터 획득된 데이터들은 패킷 통신을 통해 PC에 데이터를 수신한다. 패킷 형태는 <그림 3>과 같다. 정해진 패킷을 통해 PC프로그램에서 여러 생체신호의 데이터를 혼동하지 않고 디스플레이 할 수 있다.

3. 연구 결론 및 향후 연구 방향

현재 고압산소치료를 위한 고압산소챔버에서는 부작용 방지를 위해 환자의 상태를 지속적으로 모니터링해야함에도 불구하고 안전상의 이유로 생체신호측정기를 고압산소챔버 내부에서 사용할 수 없는 상태이다. 이에 따라 본 연구에서는 고압의 환경인 고압산소챔버 내부에서 환자가 사용할 수 있는 생체신호측정시스템을 개발하였다. 개발된 시스템에서 측정할 수 있는 생체신호는 PPG raw data, SpO2 data, ECG raw data, HR data가 있으며 생체신호 시뮬레이터와 정확도를 비교하였을 때, SpO2는 98.31%, ECG는 95.89%의 정확도를 나타냈다. 그리고 환자의 안전을 위해 전원이 공급되는 PCB는 챔버 외부에 위치시키고 환자가 착용할 전극 케이블만 챔버 내부로 페넌트레이트하였다. 또한 아날로그와 디지털 파트를 분리하기 위하여 isolation하였다.

본 연구를 통해 개발된 생체신호측정 시스템은 자체성능 평가에서 꽤 높은 정확도를 보였으나 환자가 심하게 움직였을 경우 또는 SpO2 자체가 낮은 응급상황의 경우에 대한 정확도 테스트는 더 필요할 것으로 보인다. 또한 시스템에 대한 안전성 검증과 알고리즘 수정을 통한 신뢰성을 높인다면 고압산소챔버 내 의식이 없는 환자의 경우에도 생체신호를 측정하여 의료진의 치료행위에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 향후 SpO2, ECG 뿐만 아니라 EEG, GSR, EMG 등 환자의 모든 생체신호를 측정할 수 있다면 환자의 심리상태 및 발작상태도 모니터링해 고압산소치료의 효과 및 안전성을 규명할 수 있을 것으로 사료된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국산업기술진흥원 과제의 지원을 받아 수행하였음.(G02P03370000803)

5.참고 문헌

[1] Yeonho You, Heeduck Kim, Hyun Kim, et al., "Clinical applications and contemporary trends of hyperbaric oxygen therapy in Korea", Journal of Korean Medical Association, vol. 57, no. 7, pp. 601-606, 2014.

[2] Melissa L, Edwards, DVM, et al., "Hyperbaric oxygen therapy.Part 1:history and principles", Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, vol. 20, no. 3, pp. 284-297, 2010.

[3] Myeongyun Cho, "Design of 3-Sectored Oxygen Chamber with Automatic Control Function based on Embedded System", Journal of Convergence for Information Technology, vol. 8, no. 3, pp. 71-77, 2018.

[4] de Paco, José Manuel, et al, "Advanced hyperbaric oxygen therapies in automated multiplace chambers", 2012 4th IEEE RAS &EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob), IEEE, pp. 201-206, 2012.

[5] Junghoon Yoon, Giwoon Kim, Yoonseok Jung, "Recent 10-Year Experience of One Regional Emergency Center and Recommendation for Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT)", Journal of The Korean Society of Clinical Toxicology, vol. 11, no. 2, pp. 81-88, 2014.

[6] Joe KS Leung, Rex PK Lam, "Hyperbaric oxygen therapy: its use in medical emergencies and its development in Hong Kong", Hong Kong Medical Journal, vol. 24, no. 2, 2018.

[7] R M Leach, P J Rees, P Wilmshurst, "ABC of oxygen Hyperbaric oxygen therapy", The British Medical Journal, vol. 317, pp. 1140-1143, 1998.

P-167

가정용 고압산소챔버 임베디드 시스템 개발

남상훈*, 최여은, 안혜성, 정수빈, 서보민, 신태민*
연세대학교 의공학과

Development of embedded system for home hyperbaric oxygen chamber

S.H Nam*, Y.E Choi, H.S An, S.B Jung, B.M Seo, T.M Shin*
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, wonju, Korea
*tjdrhd9387@naver.com

Abstract

Hyperbaric oxygen therapy is a treatment that allows the patient to inhale 100% oxygen in an environment of 2.4 to 2.8 atmospheres and a maximum of 5 atmospheres, unlike atmospheric pressure. Fatigue or wounds are treated by supplying oxygen, and most of the oxygen is supplied as hemoglobin. Therefore, when blood vessels are narrowed, such as in diabetes, cells die because they do not receive oxygen. 100% oxygen inhalation in a high-pressure environment causes a lot of oxygen to dissolve in plasma. Therefore, it is a treatment that supplies oxygen through plasma to cells that cannot receive oxygen because hemoglobin cannot pass through. Through these treatments and fatigue recovery results, many patients with carbon monoxide poisoning due to fire, susceptibility, altitude sickness, diabetes, etc. are being treated. It is also widely used for recovery from fatigue in soccer teams and baseball teams. Therefore, for continuous hyperbaric oxygen treatment, an embedded system for home hyperbaric oxygen chamber was developed to be used at home, and it was designed safely at a lower speed and lower cost than the hyperbaric oxygen chamber used in hospitals.

1. 서론

고압산소치료란 일반기압(1기압)보다 두 배 이상의 기압환경에서 100%산소를 흡입하는 치료법이다. 일반적인 상처에 따른 치유과정은 헤모글로빈을 통한 산소 공급으로 이루어 진다. 그러나 당뇨나 약물로 인하여 혈관이 좁아지는 경우 헤모글로빈이 혈관을 지나가지 못해 산소를 공급하지 못한다. 따라서 공급받지 못한 세포나 조직은 궤사하게 된다. 그러나 고압산소치료와 같이 고압의 환경에서 100%산소를 흡입하는 경우 혈장 내 다량의 산소가 녹아 혈장만으로도 충분한 산소를 공급할 수 있으며, 헤모글로빈이 지나가지 못해 공급하지 못한 세포들에게 공급할 수 있다. 따라서 혈관이 손상되는 질병으로 인해 신체말단까지 산소공급이 원활하지 않는 경우에 치료방안으로 많이 사용된다.

일반적인 경우 혈관 내 0.3%의 혈장 용존 산소와 20%산소로 상처치유가 이뤄진다. 그러나 일반 대기압에서 100%산소를 흡입하는 경우 혈장 용존 산소가 1.5%, 3기압의 경우 최대 5.4%까지 증가하게 된다. 따라서 혈장 용존 산소량을 높여 헤모글로빈이 없어도 기초대사기능을 지속적으로 유지시키는 치료법이다. 효과로는 감염에 대한 저항성이 증가되며, 혈관 외에 존재하는 콜라겐 기질과 합성하여 신생혈관을 형성시키기도 한다. 압력 조절로 인한 혈액 내 불활성 기체의 크기를 줄여 잠수병 환자 치료에서 사용되며, 근괴사나 화상치료, 근막염, 가스 중독, 골수염치료 및 수술 후 재활기간 단축에도 사용된다.

현재 고압산소 관련 채버로는 병원에서 사용되는 1인용 챔버와 다인용 챔버가 있으며, 가정용으로는 산소발생기 정도가 있다. 병원에서 사용되는 1인용 챔버와 다인용 챔버의 경우 3기압~5기압 까지 되는 높은 고압을 다루며, 응급환자나 궤사환자들에게 맞는 프로토콜로 진행되기에 의료인이 필수적이다.

산소발생기의 경우 내부의 압력이 최대 1.2~1.3기압정도에서 100%산소를 흡입하는데, 이러한 경우 1.5% 정도대의 혈장 농도 산소를 가지기에 효과가 미비할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 최대 2기압까지 가압가능하며, 식약처 기준 내에서 가압, 감압이 이뤄지는 가정용 고압산소챔버를 개발하였다.

2. 본론

본 연구에서 개발된 가정용 고압산소챔버 임베디드 시스템 제어를 위해 Cortex-M3기반의 MCU(STM32F103)을 사용하였으며, 산소, 이산화탄소, 온습도, 압력측정 센서를 사용하였다. 가압과 감압을 위해 비례제어 밸브 2개와 솔레노이드 밸브2개, 기체에 따른 솔레노이드 밸브 2개, 응급상황에 따른 긴급배기를 위해 솔레노이드 밸브1개해서 총 2개의 비례제어밸브와 5개의 솔레노이드 밸브를 제어하였다. 비례제어 밸브의 경우 4 ~ 20mA로 기체의 Flow를 조절할 수 있다. MCU의 PWM Duty를 통해 DAC가 되도록 회로를 설계하였으며, 실제 사용된 회로는 [Figure 1]과 같다.

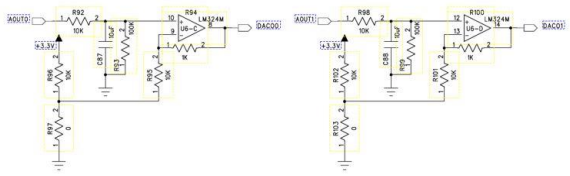


Figure 1. DAC 회로

DAC된 전압에서 4~20mA로 변환가정을 거치도록 설계하였으며, 밸브에 가동되는 24V가 MCU나 센서들에 영향을 미치지 않도록 하기 위해서 Solid-state Relay를 통한 Isolation을 하였다. Pull-up으로 설계하였으며, MCU의 신호를 트랜지스터를 통해 LED를 ON/OFF하며 이에 따라 오른쪽 구동회로의 전원이 ON/OFF되도록 설계되어 있다. 실제 설계된 회로는 [Figure 2]와 같다.

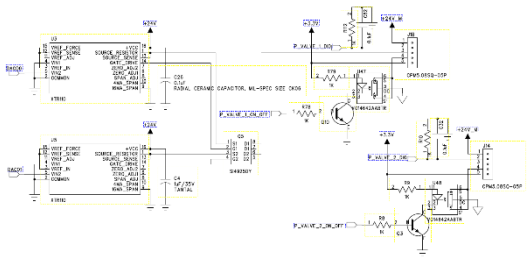


Figure 2. V to A / Isolation 회로

챔버 내부 상황을 모니터링하기 위해 산소센서와 온습도센서 이산화탄소센서 등을 사용하고 있다. 산소센서의 경우 AO-09를 사용하며, 0~100%의 측정범위와 ± 1%의 정확도를 가지고 있다. 0~100%의 범위에 따른 9~13mV출력을 나타내고 있으며, 최대 2기압에서도 측정이 가능한 센서이다.

온습도센서로는 AM1011A를 사용하였으며, 상용 POWER전원은 5V이다. 습도의 경우 0 ~3 V로 측정되며, 온도의 경우 NTC 10K로 -40 ~80℃에 따라 0 ~ 5V로 출력된다. 이산화탄소센서의 경우 I2C나 UART로 구동되며 POWER는 5V이다. 400~5000ppm까지 측정가능하며, Date refresh frequency는 2s 정도로 반응한다.

압력센서의 경우 4~20mA의 출력을 나타내며 최대 9기압까지 측정이 가능하다.

센서들의 경우 Noise 처리와 신호 증폭을 위해 증폭 AD623을 이용한 차동증폭회로와 필터회로를 설계하였으며, 전류로 측정되는 센서는 MCU에서 읽을 수 있도록 전압으로 전환하도록 설계하였다.

비례제어 밸브의 경우 PI제어 방식을 사용하였으며, 입력된 압력값과 현재압력값을 비교하여 가압, 감압속도를 제어하였다. 사용된 PID알고리즘은 그림[figure 3]과 같다.

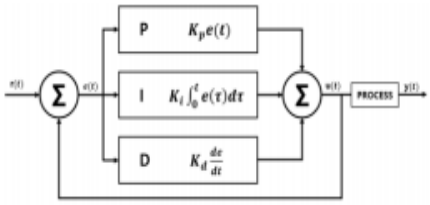


Figure 3. PID Algorithm

최종적으로 컴퓨터와 센서를 위한 Serial 통신회로 설계와 Debug를 위한 link회로 설계, MCU 및 IC를 위한 Power 회로 설계를 하였으며, 설계된 회로는 [Figure 4]와 같다.

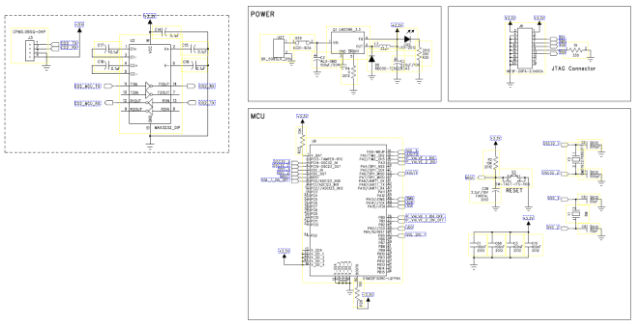


Figure 4. Main 회로

안전화 테스트를 위해 Step_Fuction Overshoot과 밸브의 최대 가압, 감압속도를 측정하였으며, 2기압에서 테스트를 진행하였다. 챔버로 유입하는 기체의 압력밸브는 5기압으로 고정을 시킨 이후 진행하였으며, 챔버가 의료용 고압산소챔버에 비해 작아서 온도변화는 3~5 ℃의 변화를 나타내었다. 기존의 압력이 1.00~1.03으로 나타나며 2기압의 경우 2.08까지 나타내었다. 따라서 크게 3%에 가까운 오차를 나타내었지만 기존의 0.03의 noise 오차가 있으므로 실제 오차는 더 낮을 것으로 예상된다.

3. 결론 및 향후 연구 방향

고압산소치료란 대기압보다 높은 환경에서 100%산소를 흡입하는 치료법이다. 치료효과는 있으나 아직 정형화된 치료방법이 존재하지 않아 병원에서는 미국의 UHMS기준으로 치료를 시행하고 있다. 아직 치료에 따른 부작용은 없으나 치료를 시행하는 도중 가압과 감압의 속도에 따라 바로트라우마나 잠수병이 발생한다. 그러나 가압과 감압 시 충분한 시간을 주고 천천히 하는 경우 발생하지 않으며, 고막의 탄력에 따라 가압, 감압하는 방식도 있다.

현재 축구구단이나 야구구단과 같이 심한 운동 후 피로회복에 있어 산소발생기를 많이 사용하고 있다. 높은 금액으로 인해 아직까진 가정용으로 사용하긴 어렵지만 피로회복이나, 상처치유, 당뇨나 중독 등으로 인해 혈관이 좁아져 이후의 조직이 궤사하는 경우에 지속적으로 고압산소치료가 큰 효과를 나타내고 있다.

따라서 본 연구에서는 지속적인 피로회복 및 상처치유를 위해 가정에서도 사용할 수 있는 가정용 고압산소챔버 임베디드 시스템을 개발하였다. 병원에서 사용되는 고압산소챔버의 식약처 기준 내에 작동되도록 설계하였으며, 최고기압은 2기압으로 치료용 고압산소챔버보다는 낮지만 가정에서 사용되는 산소발생기보다는 높게 설계하여 산소흡입 시 높은 산소를 혈장에 녹여 세포로 전달할 수 있도록 하였다. 챔버 내부의 상태를 모니터링하기위해 산소, 이산화탄소, 온습도, 압력센서를 사용하였으며, Labview로 구성된 UI를 통해 실시간으로 확인할 수 있다.

5.참고 문헌

[1] ADLER, Amanda. Risk factors for diabetic neuropathy and foot ulceration. Current diabetes reports, 2001, 1.3: 202-207.

[2] MORTENSEN, Christian Risby. Hyperbaric oxygen therapy. Current Anaesthesia & Critical Care, 2008, 19.5-6: 333-337.

[3] TIBBLES, Patrick M.; EDELSBERG, John S. Hyperbaric-oxygen therapy. New England Journal of Medicine, 1996, 334.25: 1642-1648.

[4] PORTH, Carol. Essentials of pathophysiology: concepts of altered health states. Lippincott Williams & Wilkins, 2011

[5] BESSEREAU, Jacques, et al. Middle-ear barotrauma after hyperbaric oxygen therapy. Undersea & Hyperbaric Medicine, 2010, 37.4: 203.

[6] LEACH, R. M.; REES, P. J.; WILMSHURST, P. Hyperbaric oxygen therapy. Bmj, 1998, 317.7166: 1140-1143.

P-168

활동 중 심전도 측정을 위한 capacitive coupled 심전도 전극 개발 및 특성 연구

정연호[1*], 강영환[1]

한밭대학교 전자공학과[1*]

한밭대학교 제어계측공학과[1]

Development and Analysis of Capacitive electrode for Ambulatory ECG Measurement System

Yeunho Joung[1*], Younghwan Kang[1]

Department of Electronic Engineering, Hanbat National University, Korea[1*]

Department of Control Engineering, Hanbat National University, Korea[1]

*yhjoung@hanbat.ac.kr

Abstract

Electrocardiography (ECG)is the most common and accurate method for diagnosing and managing heart diseases. ECG signals can observe the electrical activity of the cardiac conduction system and it can be measured by electrodes on the surface of the body. The Ag/AgCl electrodes have been used in mainly, because of its advantages which can achieve good signal quality. But it has some drawbacks such as skin rash, signal deterioration, and non-reusability. To overcome the drawbacks of Ag/AgCl electrodes, capacitive coupled electrode was developed. The capacitive coupled electrode has a dielectric layer on the electrode surface to detect the amount of accumulated charge on the skin. In this study, we introduce silicon dioxide coated capacitive electrode with novel structure which can block the undesired signals inserted from backside such as EMI or triboelectricity. We prepared various size of electrodes, and the measured ECG signals were analyzed to confirm the characteristics of electrode according to the capacitance.

1. 연구 배경

현재 전 세계적으로 고령화사회가 가속화되고 있고 이에 따라 고령자에게서 높은 발병률과 사망률을 보이는 심장질환에 대한 관리의 중요성이 부각되고 있다.

심전도는 이러한 심장질환을 진단 및 관리하기 위한 가장 보편적이고 정확한 방법이다. 심근은 cardiac conduction system의 전기적 활동으로 수축 또는 이완하며, 이로 인해 형성된 전기장을 따라 신체 내부의 전하의 흐름이 발생한다[1]. 심전도는 이러한 전하의 흐름으로 인한 전위차를 피부 표면에 부착된 전극을 사용해 측정하여 심장의 전기적 활동을 관찰하는 방법이다.

피부 표면에 발생하는 전위차를 측정하기 위한 전극은 측정 원리에 따라 대표적으로 wet electrode와 capacitive coupled electrode로 구분할 수 있다. 그중 wet electrode의 접촉부는 half-cell voltage가 낮은 Ag/AgCl이 주로 사용되며, 전극과 피부 사이에 electrolyte gel이 삽입되는 형태로 피부와 전극 사이의 impedance가 낮고 높은 quality의 심전도 신호 획득이 가능하여 가장 많이 사용되고 있다. 하지만 adhesive 로 인한 피부 발진, 시간에 따른 electrolyte gel 특성의 변화로 인한 심전도 신호 quality의 저하, 재사용 불가능과 같은 단점이 있다[2]. 이와 같은 의 단점을 해결하고자 새로운 형태의 전극에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

Capacitive coupled electrode는 전극의 표면에 dielectric layer로 생체호환 물질을 코팅하여 피부와 전극 사이에서 발생하는 capacitive coupling을 통해 피부 표면에 축적되는 전하량을 측정한다. Capacitive coupled electrode는 재사용 가능, 전극과 피부사이의 생체호환물질로 인한 피부발진의 우려가 없음, 탈부착이 가능하다는 장점이 있다[3]. 하지만 capacitive coupled electrode는 Ag/AgCl 전극에 비해 source impedance가 매우 높고, 이로 인해 신호의 감쇄가 발생할 뿐 아니라 전극 고정을 위한 의복과 전극사이의 마찰전기 혹은 EMI와 같은 외부로부터 유입되는 노이즈에 대한 영향이 커진다는 단점이 있다.

본 연구는 높은 유전율을 가지며 생체 호환 물질인 인 silicon dioxide를 피부와 전극 사이의 유전체로서 사용하며, 마찰전기 혹은 EMI로 인한 심전도 신호의 왜곡을 방지하기 위한 새로운 구조의 capacitive coupled electrode를 제안한다. 전극을 다양한 크기로 제작하여 움직임에 의한 baseline wandering과 skin-electrode interface의 impedance에 따른 EMI의 정도, 측정된 QRS complex의 amplitude에 대한 영향을 분석하여 최적의 전극 크기를 선정하고자 한다.

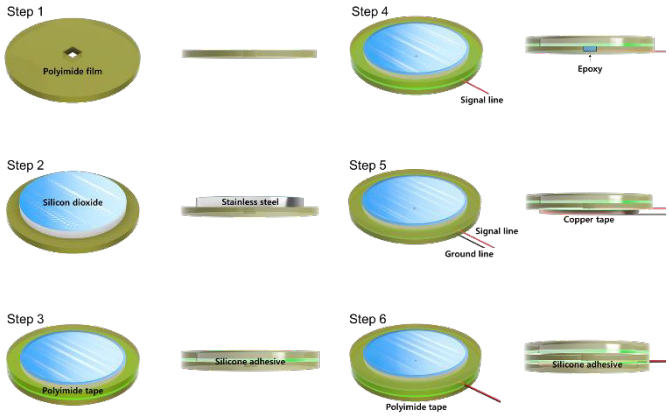
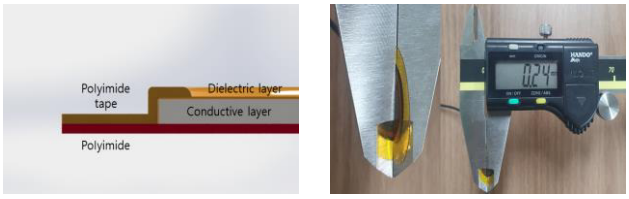


Figure 1. Fabrication process of capacitive coupled electrode

2.연구 방법

본 연구에서는 ECG 유도방식 중 bipolar 유도방식을 사용하여 Lead I을 측정하였으며, 실험에 사용된 심전도 측정 회로는 buffer, driven right leg circuit, instrument amplifier, Bandpassfilter, AC coupling circuit, DC level shifter, analog to digital converter, Bluetooth로 구성하였다. 일반적인 심전도 장치는 AAMI에서 권장하는 심전도 신호의 주파수 범위인

0.67 ~ 150 Hz의 차단 주파수를 갖는 band pass filter와 EMI를 제거하기 위한 notch filter를 사용하지만 본 연구에서는 EMI에 대한 영향을 분석하고 심전도 신호의 왜곡의 최소화하기 위해 0.03 ~ 200 Hz의 신호만을 통과시키는 1차 band pass filter만을 사용하였다. 필터링 된 신호는 AC coupling circuit(cut off frequency>0.001 Hz)을 통과하여 DC offset을 제거하고 DC level shift 이후 MCU에 의해 10 bit ADC 되며 회로의 total gain은 1071이다.



(a) (b)

Figure 2. Silicon dioxide coated capacitive coupled electrode

(a)Structure of the electrode

(b) Total thickness of fabricated electrode(240 ㎛)

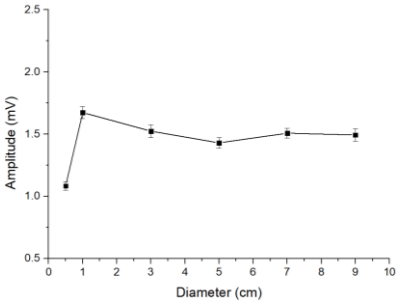
심전도 전극의 구조는 그림 2(a)와 같다. Conductive layer로는 내구성이 좋은 stainless steel을 사용하였다. PB-1 cleaning 된 stainless steel에 silicon dioxide solution을 스프레이 코팅 후 280 ℃에서 1.5 시간 동안 소성하였고 최종적으로 형성된 silicon dioxide layer의 두께는 287 nm였다. Silicon dioxide가 코팅된 stainless steel sheet의 피부와 접촉하는 반대쪽 면에 copper tape를 위치시켜 EMI와 마찰전기가 심전도 측정 회로의 ground로 유도되도록 하였다. 또한 피부와 접촉하는 면의 가장자리를 polyimide tape으로 covering 하여 silicon dioxide가 코팅되지 않은 stainless steel sheet의 옆면이 피부와 집적 접촉하여 움직임에 따라 skin-electrode interface의 impedance변화가 크지 않도록 하였다. 심전도 측정 전극은 각각 0.5, 1, 3, 5, 7, 9 cm의 지름을 갖도록 제작하였고 capacitance는 크기별로 각각 2.4, 9.6, 87, 242, 474, 785 ㎋이다. 그림 2(b)는 다양한 크기로 제작된 전극 중 지름이 0.5 cm인 전극이다. 전극이 피부의 굴곡을 따라 잘 밀착되게 하기 위하여 전극은 박막 재료를 사용하여 제작하였으며, 제작된 전극의 전체 두께는 240 ㎛였다.

3. 연구 결과

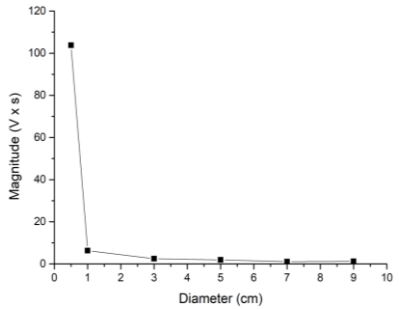
전극의 크기별로 측정된 심전도 신호의 진폭은 QRS complex의 envelope을 이용하여 계산되었다. 신호의 진폭은 전극의 지름이 0.5 cm에서 1 cm로 증가할 때 가장 급격하게 증가하였고, 1 cm 이상의 면적에서 유의미한 변화는 없었다. 이를 통해 0.5 cm의 전극은 피부 표면의 전하를 축적하기에 capacitance가 충분하지 않다고 판단하였다.

EMI의 영향을 확인하기 위해 다양한 크기의 전극에 지름이 3 cm인 floating 된 전극을 추가로 연결하여 심전도 신호를 측정하였다. 각 전극을 사용하여 측정된 신호는 FFT(Fast Fourier Transform)를 통해 분석하였으며, 지름이 0.5 cm 인 전극으로 측정한 신호의 60 Hz 성분은 심전도 신호의 magnitude에 비해 5배 이상 높았다. 전극의 면적이 커짐에 따라 60 Hz 성분은 상대적으로 감소하였고 지름이 3 cm 이상부터 EMI는 거의 관찰되지 않았다.

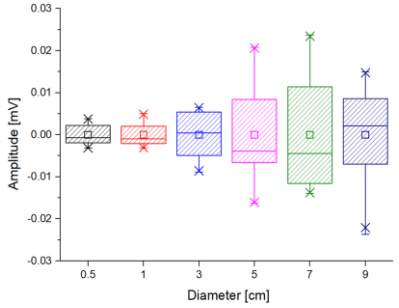
움직임에 의한 심전도 신호의 baseline wandering을 확인하기 위해 시속 5 km/h로 걷는것과 비슷한 속도로 움직이는 상태에서 심전도 신호를 측정하였다. 측정된 데이터의 baseline은 이동평균으로 계산되었으며, 실험 결과 지름이 0.5 cm 와 1 cm인 전극은 비슷한 wandering이 관찰되었고 5 cm 이상부터 wandering이 심해짐을 확인할 수 있었다. 이는 전극의 면적이 너무 넓어 밀착이 어렵고 이에 따라 피부와 전극 사이의 간격 변화가 상대적으로 빈번하게 발생하기 때문이라고 판단된다.



(a) Amplitude of QRS complex



(b) EMI influence comparison



(c) Box plot of baseline wandering amplitude

Figure 3. Summary of ECG signal analysis according to the diameter of electrode

위의 결과들을 종합하자면, 진폭의 감쇄와 EMI를 피하기 위해서는 최소 지름이 1 cm 이상, ambulatory ECG 측정에 있어 baseline의 wandering을 줄이기 위해서는 지름이 3 cm 이하의 전극이 사용되어야 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호 : 1711138216, KMDF_PR_20200901_0118)

5.참고 문헌

[1] Becker, and D.E. "Fundamentals of Electrocardiograp hy Interpretation." *Anesth. Prog.*, Vol 53, No.2, p.53-64, 2006

[2] John G. Webster, and Ed. " *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*." Second Edi.; John Wiley & Sons, Inc., 2006

[3] Wannenburg, J.; Malekian, R.; Hancke, and G.P. " Wireless Capacitive-Based ECG Sensing for Feature Extraction and Mobile Health Monitoring." *IEEE Sens. J.*, Vol 18, No.14, p6023-32, 2018

P-169

MEMS 공정 기반 압력센서를 이용한 실시간 혈압측정 시스템 개발

정연호[1*], 박재순[1]
한밭대학교 전자공학과[1]

Development of real-time blood pressure measurement system using pressure sensor manufactured through MEMS process

Yeunho Joung[1*], Jaesoon Park[1]
Department of Electronics and Control Engineering, Hanbat National University, Korea
*yhjoung@hanbat.ac.kr

Abstract

In this study, a capacitive pressure sensor was manufactured through the MEMS (Micro-Electro-Mechanical System) process to measure the blood flow generated in the radial artery of the human body. We developed a pressure measurement system that can detect pulse waves in real time by sensing the output voltage. For the pressure sensor, a 200 μm thick polyimide film was selected as a substrate in consideration of skin adhesion and biocompatibility, and electrodes on both substrates were designed to be 4 mm wide and 5 mm long, considering the average width of the human radial artery 3 mm on the substrate. A capacitor single sensor with a dielectric layer of less than 10 μm was fabricated. The pressure sensor was processed using a CO_2 laser and exhibited a capacitance of about 15 pF. It is configured in the circuit in the form of R-C high pass filter, and the pressure sensor is fixed to the wrist through a self-made silicone structure. The measured pulse wave was connected to the electrocardiogram measurement device manufactured through the previous study to measure the blood pressure through the real-time blood pressure measurement method of the PTT (pulse transit time) method.

1. 연구 배경

심장의 박동에 의해 동맥혈관에 혈액이 지나며 발생하는 혈압은 심장의 상태를 간접적으로 관찰할 수 있는 하나의 요인이며, 실시간으로 혈압을 관찰함에 따라 사용자의 생활 패턴 및 식습관에 의한 혈압변화의 추이 등을 관찰하여 심혈관 질환을 조기에 감지하여 이에 따른 개인적 · 사회적 비용이 감소할 수 있다.

기존의 혈압 측정은 Korotkoff sound를 이용하여 Cuff에서 발생하는 압력에 의한 혈관의 개폐시의 압력을 측정하는데, 이러한 혈압 측정 방식은 신체 구조, 의복의 유무, 동잡음, 백의성 증후군에 의한 다양한 오차가 발생하며, 연속적인 혈압의 모니터링이 불가능하기 때문에 이를 극복하기 위해 실시간 혈압측정 장치의 개발은 지속적으로 진행되었다.

그 중 동맥혈관을 타고 흐르는 혈액의 이동 경로 상 두 지점의 혈액 통과 시간을 측정하는 맥파전달시간(Pulse Transit Time)을 기반으로 한 혈압측정 방법의 경우 혈압계의 동시적인 비교를 통한 압력비교는 할 수 없지만, 심장으로부터 말초동맥혈까지 연결되는 동맥혈관의 혈액통과시간을 직 · 간접적으로 측정하여 심혈관 계통을 수식으로 분석하여 실시간으로 혈압을 모니터링 할 수 있다는 장점이 있다.

기존 다양한 연구에서 맥파 속도를 측정하기 위한 방법으로 ECG(ElectroCardio Graph)와 PPG(Photo Plethymo Gram) 센서를 이용해 요골동맥, 손끝, 귀, 발목 등 다양한 신체 기관에서 측정하려는 시도가 있었으나, PPG 센서를 이용하는 맥파 검출 방식의 경우 외부잡음 및 동잡음에 의한 파형의 왜곡문제가 발생하여 정확한 신호 검출에 장애요인으로 적용한다[1].

본 연구에서는 기존 PTT를 이용한 혈압추정 방식 중 PPG 센서를 MEMS 공정을 통해 제작한 capacitive 압력센서로 대체하여 혈관에 혈류가 지날 때 발생하는 기계적인 변화를 감지하여 맥파를 검출하고자 하였으며, ECG 신호 검출을 위해 '동잡음 저감을 위한 심전도 전극 특성에 대한 연구' 논문에서 개발된 capacitive coupled electrode 기반 ECG 측정장치를 사용하여 각각의 신호를 측정하여 분석하였다[2].

2.연구 방법

압력센서는 손목 요골동맥에 부착할 수 있도록 생체호환성을 고려하여 폴리이미드 필름을 기판으로 선정하였으며, 인체 요골동맥의 평균 폭 3 mm를 고려하여 가로 4 mm, 세로 5 mm의 양 기판이 마주보는 형태로 air-gap capcitor 구조로 설계하였다.

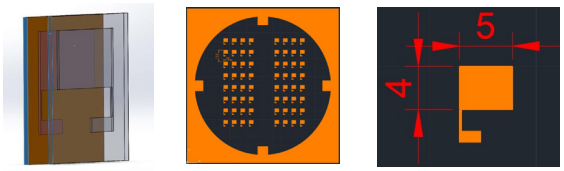


그림 1. 압력센서 제작을 위한 센서 구상도 및 설계도면

압력센서는 공기를 절연층으로 하는 capacitor 형태의 압력센서이며, 센서의 커패시턴스는 아래 수식과 같이 설계되었다.

$$C = \varepsilon_0 * \frac{S}{d} = 8.85 * e^{-12} * \frac{5 * e^{-3} * 4 * e^{-3}}{10 * e^{-6}} = 17.71\,pF$$

센서는 요골동맥에 부착되는 200 μm 두께의 폴리이미드 기판을 이용하여 RF 스퍼터링, 포토리소그래피, 전기도금, 식각 등의 마이크로 머시닝 공정을 통해 수행하였으며, 이를 통해 획득한 두 장의 폴리이미드 기판을 50 μm 두께의 OCA 필름을 이용하여 마주보는 형태로 접합하였다.

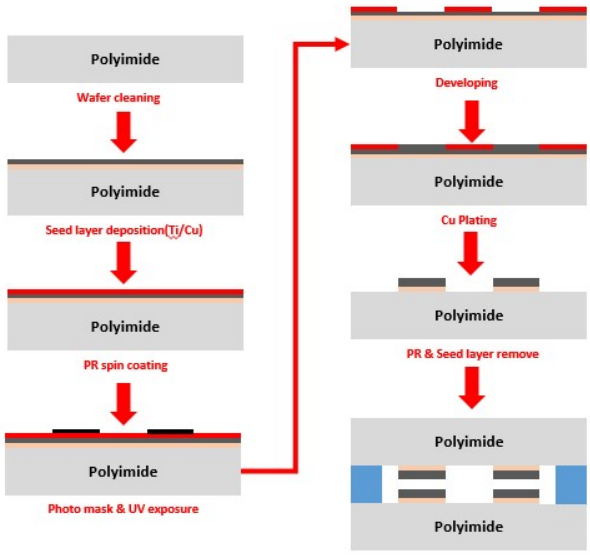


그림 2. 압력센서 공정 흐름도

제작된 센서는 요골동맥에 흐르는 맥파에 의한 기판의 변형으로 인해 가변 커패시터로 동작하게 되며, 이를 회로에 적용하여 High pass filter의 cut-off frequency의 변화에 의한 출력 전압의 변화를 통해 맥파 신호를 검출할 수 있도록 회로를 설계하였다. 회로는 MCU(Cortex M0)에서 발생하는 4MHz의 구형파를 센서단을 거쳐 각 회로구성 성분을 통해 정류 및 증폭하였으며, ADC를 통해 출력 전압을 도식화 하였다.

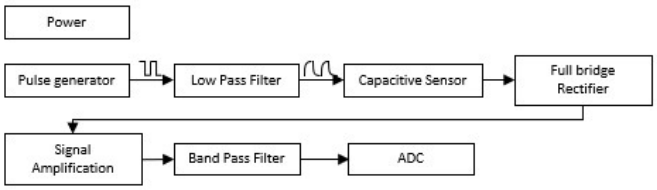


그림 3. 신호처리 모식도

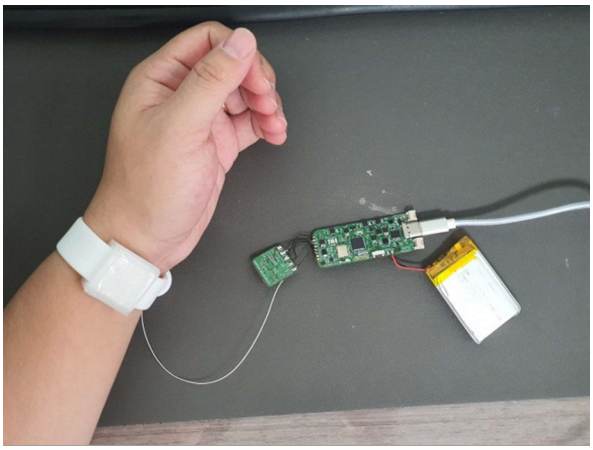


그림 4. 측정 시스템 모습

3. 연구 결과

ECG 측정 전극과 압력센서를 각각 착용하여 심전도, 맥파를 동시에 측정하였으며, 각 신호를 동일한 시간대역에서 ECG의 R peak, Pulse의 peak, Pulse의 foot 성분을 검출하여 수식의 변수로 지정하였으며, 수식은 다음과 같다.

$$BP = 0.7 \times \left(\frac{\rho}{2} \times \frac{d^2}{PTT_{p\&f}} \times \rho gh\right) \quad [3]$$

ρ : 혈액의 밀도, 1035 kg/m3
d : 심장으로부터 요골동맥까지의 거리, (0.6 × height) – 20
g : 중력가속도, 9.81 m/s^2

이를 이용하여 동시에 측정한 ECG, Pulse 파형을 동시에 측정하여 도식화하였다.

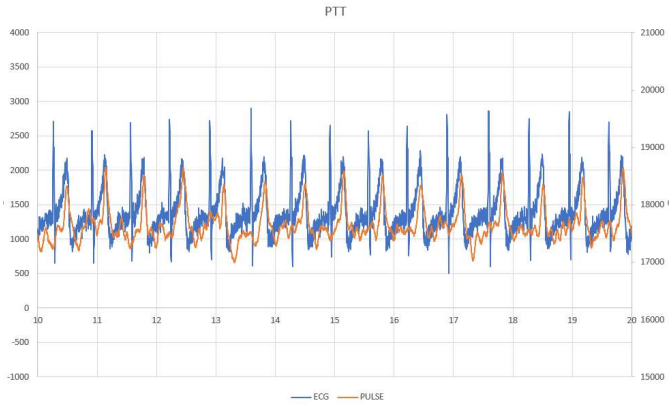


그림 5. 측정 데이터 그래프

측정된 데이터는 수식을 거쳐 약 SBP(126.34), DBP(93.31)로 OMRON 사의 상완 커프 혈압계와 비교하였을 때 ±2 mmHg의 오차값 이내의 혈압값을 도출하였다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기 의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 1711138216, KMDF_PR_20200901_0118)

5.참고 문헌

[1] B. Chavez. *New Developments in Medical Research: Advances in Arterial Stiffness Research*: New York: Nova Science Pub Inc, 2016.
[2] Kang YH, Park JS, Cho BK, Choi SD and Jung YH. “Study on Characteristics of ECG Electrodes for Motion Artifact Reduction. “*J Korean Inst Electr Clectron Mater Eng*, Vol 30, No.6, p366-71, 2017
[3] P. Fung, G. Dumont, C. Ries, C. Mott and M. Ansermino. "Continuous noninvasive blood pressure measurement by pulse transit time.” *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc,* Vol 2006, p738-41, 2004

고해상도 내압검사를 이용한 삼킴곤란장애 구분 지표 비교

최경민[1,*], 김수현[1], 박이슬[1], 주세경[1,**]
[1]울산대학교 의과대학 의공학교실

Comparison of Dysphagia Indicators Using High Resolution Impedance Manometry

Kyung Min Choi[1,*], Su Hyeon Kim[1], Yi Seul Park[1], S. Joo[1,**]
[1]Department of Biomedical Engineering, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
*rudals300@gmail.com , **sgjoo@amc.seoul.kr

Abstract

Currently, there are no high- resolution impedance manometry (HRIM) based diagnostic criteria for non-obstructive dysphagia (NOD). New impedance parameters, such as the esophageal impedance integral (EII) and volume of inverted impedance (VII) ratios, have shown strong correlations with bolus transit. This study compared the EII and VII ratios as diagnostic tools for NOD. We analyzed 36 participants who underwent HRIM with a maximum of 5 swallows per participant. Both EII and VII ratios could effectively distinguish the achalasia group from the non-achalasia groups. However, the VII ratio was significantly better in discriminating asymptomatic controls from patients with dysphagia (NOD + achalasia). The VII ratio was more reliable than the EII ratio for describing bolus transit and distinguishing patients with NOD from asymptomatic controls, even during repeated measures of subsequent swallows.

1. 연구 배경

일반적으로 식도 운동 장애의 시카고 분류법은 고해상도 임피던스 측정(High Resolution Impedance Manometry, HRIM)에 대한 시, 공간 플롯을 기반으로 이루어진다. 고해상도 임피던스 측정법은 카테터를 따라 있는 압력 및 임피던스 센서를 통해 양질의 데이터를 획득한다. 하지만 고해상도 임피던스 측정법만으로는 정확하게 추정하는 데 한계가 있으며 일반적으로 식도조영술과 같은 방사선 검사를 조합하여 이루어진다. 따라서 이러한 한계를 극복하기 위한 많은 매개 변수가 개발되었고 그중 가장 좋은 성능을 보이고 있는 것은 식도내 임피던스 적분(Esophageal Impedance Integral, EII)이다.[1] 식도내 임피던스 적분 비율은 식괴를 삼킨 후 유지되는 용액의 비율을 대신하기 위해 고안되었으며, 높은 정확도로 삼킴곤란증 환자를 구별할 수 있다.

우리는 이전에 식괴 이동의 정량적 평가 방법으로 역 임피던스 볼륨(Volume of Inverted Impedance, VII)의 3차원 부피를 도입하였다.[2] 그러나 역 임피던스 볼륨 비율이 삼킴곤란증 환자에게 임상적으로 적용될 수 있는지는 여전히 불분명하며, 현재까지 EII 비율을 포함하여 이전에 연구된 구분 지표와 임상 효과를 비교한 연구는 없다. 따라서 본 연구는 식도내 임피던스 적분 비율과 역 임피던스 볼륨 비율이 비 폐쇄성 삼킴곤란증 (Non-Obstructive Dysphagia, NOD) 환자와 무증상 대조군을 구별할 수 있는지 여부를 알아보았다.

2.연구 방법

2016 년 1 월부터 2017 년 12 월까지 서울아산병원에서 36 명의 참가자를 대상으로 고해상도 내압검사를 실시하였다. 나이, 성별, 체질량지수(BMI)에 대한 성향 점수 매칭(Propensity Score Matching, PSM)을 수행하여 무증상 대조군, 비 폐쇄성 삼킴곤란증, 식도 이완 불능증 참가자를 식별하였다. 고해상도 내압검사는 32 개의 압력센서와 16 개의 임피던스 센서가 장착된 카테터를 사용하여 수행하였으며, 데이터는 Bioview 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 고해상도 내압검사 프로토콜에 따라 참가자들은 30 초 간격으로 5ml 의 식염수 5 개를 앉은 자세로 섭취하였다. 두 번 삼키거나 데이터가 제대로 획득하지 못한 경우를 제외하고 152 번의 삼킴 데이터가 식도 내 임피던스 적분 비율과 역 임피던스 볼륨 비율 분석에 사용되었다.

역 임피던스 볼륨 비율은 큐빅스플라인 보간법을 이용하여 16채널에서 측정한 임피던스 데이터를 보간 하였고 전도도,

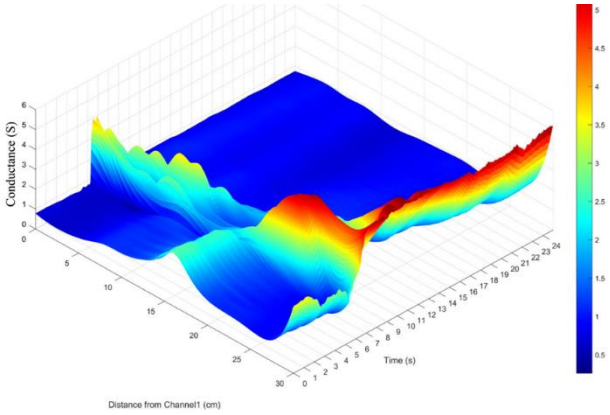


그림 1. 3D 곡면도

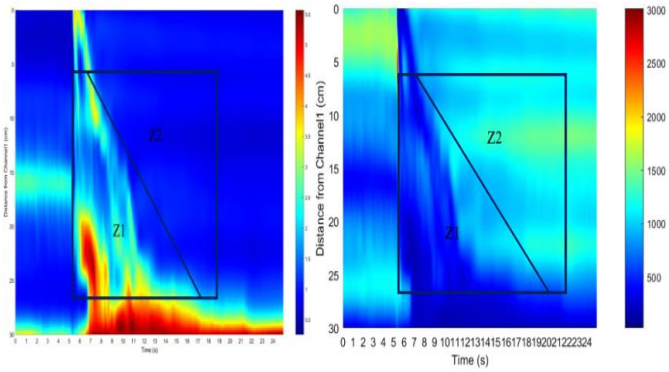


그림 2. VII비율(좌) 와 EII비율(우)

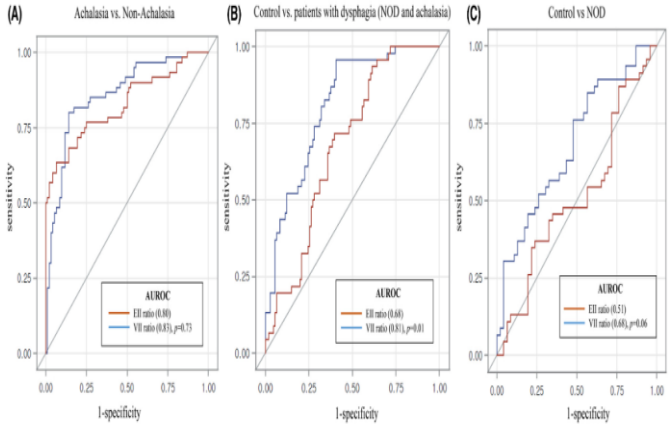


그림 3. EII 와 VII의 AUROC

시간, 식도에서부터의 길이 3가지를 이용하여 3D 곡면도를 생성하였으며, 이 곡면도의 부피값을 역 임피던스 볼륨으로 정의하였다. (그림 1)

역 임피던스 볼륨 비율, 식도 내 임피던스 적분 비율을 구하기 위하여 관심영역을 구한 후 그 안에서 구역1(Z1)과 구역2(Z2)로 나누고 구역2를 구역1을 나눈 값을 각 구분 지표 값으로 사용하였다. (그림 2)

3. 연구 결과

무증상 대조군 12명, 비 폐쇄성 삼킴곤란증 12명, 식도이완불능증 12명 총 36명의 152번의 삼킴 데이터로 각 지표를 비교하였다. 각 지표의 진단 능력을 비교하기위해 각지표의 비 식도이완불능증 대 식도이완불능증 (그림3-A), 대조군 대 삼킴곤란증(비 폐쇄성 삼킴곤란증 + 식도이완불능증) (그림3-B), 대조군 대 비 폐쇄성 삼킴곤란증 (그림 3-C) 3가지의 AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic)값을 이용하였다.

VII비율의 값이 세 경우에서 모두 일관적인 지표값을 나타내었다. 이는 임피던스 값의 절반만 사용하는 EII 비율에 비해 VII 비율의 경우 역 임피던스값을 모두 사용함으로써 더 일관적인 지표값을 나타낸 것이라 예상한다. 이러한 결과가 VII비율이 EII비율에 비해 삼킴곤란증 환자를 구별하기위해 더 좋은 지표로 제시할 수 있다고 생각한다.

4. Acknowledgements

5.참고 문헌

[1] Carlson, D. A., Lin, Z., Kou, W., & Pandolfino, J. E. (2018). Inter-rater agreement of novel high-resolution impedance manometry metrics: bolus flow time and esophageal impedance integral ratio. Neurogastroenterology & Motility, 30(6), e13289.

[2] Gong, E. J., Choi, K., Jung, K. W., Pandolfino, J. E., Kim, D. Y., Yoon, I. J., ... & Joo, S. (2020). New parameter for quantifying bolus transit with high-resolution impedance manometry: A comparison with simultaneous esophagogram. Neurogastroenterology & Motility, 32(7), e13847.

P-171

고해상도 내압 검사를 이용한 식도 내 식괴 이동 정량적 평가 기술 개발

윤기원[1,*], 최현화[1], 김한나[1], 최경민[1], 주세경[1,**]

[1]울산대학교 의과대학 의공학교실

Development Quantitative Evaluation Technology of Bolus Transit using High-Resolution Impedance Manometry(HRIM)

Giwon Yoon[1,*], Hyeon Hwa Choi[1], Han Nah Kim[1], K.M Choi[1], S. Joo[1,**]

[1]Department of Biomedical Engineering, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

[*]jstyoon96@gmail.com , [**]sgjoo@amc.seoul.kr

Abstract

Esophageal bolus transit is a method of evaluating a patient's esophageal motor disease through swallowing. It can be assessed using esophagogram or high-resolution impedance manometry (HRIM). We developed three-dimensional Volume of Inverted Impedance (VII) novel metric for quantify the residual bolus. A total of thirty healthy volunteers were prospectively evaluated with HRIM and barium esophagogram. The VII was estimated from HRIM data using MATLAB program and was compared with residual bolus volume in the esophagus estimated from simultaneous esophagogram. A total of 80 swallows (24 in controls and 56 in patients) were analyzed. The intraclass correlation coefficient of VII between the three swallows within a subject was 0.901 in healthy subjects and 0.705 in patients, indicating a modest reliability of this method.

1. 연구 배경

삼킴곤란증(Dysphagia)은 대한민국 성인들이 흔히 겪는 질환 중 하나로서, 크게 세가지 유형으로 나눌 수 있다. 구강내 문제가 있어 음식을 씹거나 입에서 음식을 운반하는데 어려움을 느끼는 구강 삼킴곤란(Oral Dysphagia), 목에 문제가 발생하는 인두 삼킴곤란(Pharyngeal Dysphgia), 식도기능에 문제가 발생하는 식도기능이상(Esophageal Dysphagia)이다. 그 중 식도기능이상은 24시간 이중 탐침 보행성 산도검사를 이용하여 질환을 진단하는 것이 대부분이었으나 24시간 동안 전극을 삽입한 채로 있어야하는 제한점이 있어 최근에는 바륨식도조영술(Barium Esophagogram), 혹은 다채널식도저항검사(Multichannel Intraluminal Impedance),식도내압검사(Manometry)를 이용하여 식도기능 이상을 검사한다.

이 중 식도내압검사가 가장 정확한 진단검사로 알려져 있고 내시경이나 풍선확장술을 치료법으로 많이 이용하고 있으나 근치적 치료가 되지 않고 재발률이 높아 식도 운동기능의 평가가 중요하게 여겨지고 있다. 최근에는 식도 임피던스 적분(Esophageal Impedance Intergral,EII) 기법을 이용하여 식괴(Bolus)를 삼키기 전과 후의 고해상도 내압 검사를 통해 EII 값의 변화를 비교함으로 정상적인 연동운동이 이루어 지는지 평가하기도 하는데 이는 동시 형광투시법으로 관찰하였을 때 강한 상관관계를 가지는 것이 밝혀졌다.[1]

따라서 고해상도 내압 검사가 식괴 통과에 포괄적인 평가를 제공한다고 생각하여 이 논문에서는 식괴의 시간적 변화에 의한 임피던스의 변화 값(그림 1)을 이용하여 이 값을 임피던스의 역수인 리액턴스 값으로 치환하고 정량적으로 평가하는 VII (Volume of Inverted Impedance) 기법을 개발하였다.

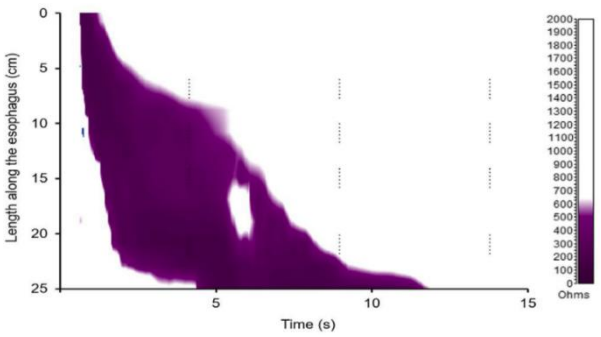


그림 1. 고해상도 내압 검사를 이용한 식도 임피던스 측정

2.연구 방법

VII 와 식도조영술의 유사도를 평가하여 VII가 식도조영술의 결과와 높은 상관관계를 가지는 것이 목적이다. 따라서 총 30명의 실험자들(9명의 건강한 환자와 21명의 삼킴곤란증을 보이는 환자)은 바륨 식도조영술을 실시하고 동시에 16채널 임피던스 센서 카테터에 의해 식도내 임피던스 변화를 측정하였다. 측정 된 데이터는 Bioview 프로그램(Sandhill Scientific Inc, Highlands Ranch, CO)에 의해 원본 데이터를 추출하고 이 데이터를 기반으로 MATLAB(MathWorksInc, Natick,MA)으로 VII 기법을 제작하였다.(그림 2)

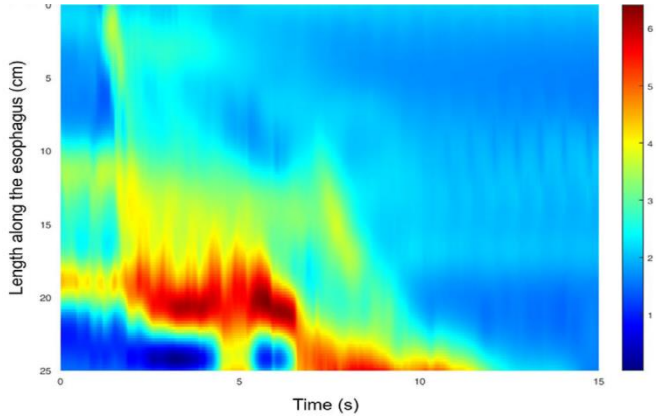


그림 2. 리액턴스를 이용한 VII 3d Map으로의 변환

식도조영술은 각 환자에게 바륨 50%와 식염수 50%로 구성된 총 10mL 혼합물을 세 번에 삼키도록 하였고 각 삼킴의 식도조영술 영상은 비디오 각 시행마다 최대 15초까지 획득하였다. 이 영상들은 두명의 전문의에 의해 검토되었고 각 전문의들은 식괴가 일부제거, 완전제거, 정지상태 3가지의 형태로 판단하였다. 바륨 식도조영술 영상에서 삼킴이 일어났을 때 이미지 프로세싱을 이용하여 해당 바륨만의 변화량을 측정하고 이를 정규화를 해 바륨의 식도 내 변화량을 표현한다.

3. 연구 결과

30명의 피험자에게 3번씩 총 90번의 삼킴 시험을 진행하고 총 10번의 삼킴이 데이터 불안정 때문에 제외되었다. 식도조영술을 기반으로 하는 VII의 식괴상태 판단 분류 결과는 다음과 같다. 총 80번중 73번의 상태를 맞춰 91.3%의 정확도를 기록하였고 건강한 사람들(20/24, 83.3%)보다 증상이 있는 사람들(53/56, 94.6%)에게 높은 정확도를 기록했다. VII 와 식도조영술을 이용한 잔존 식괴측정은 강한 상관관계를 가진다. (그림3)

건강한 사람과 삼킴곤란증 환자의 중간 상관계수는 각각 0.730, 0.805를 기록하였으며 급내 상관 계수(Intraclass Correlation Coefficient, ICC)는 각 0.795(0.173 - 0.929), 0.901(0.212 - 0.958)을 나타냈다.

이 논문에서 개발한 기술은 정교한 프로그램을 사용하여 HRIM 3D Map을 만들고 3D Map의 부피를 이용하여 식도의 잔류 물질에 대한 측정을 할 수 있다. VII 방법을 사용하여 추정된 잔존바륨량과 동시에 측정한 식도조영술에서 추정된 잔존바륨량 간의 비교에서 두 방법 사이에는 강한 상관관계가 있었다. 이러한 결과는 VII가 정량적 분석에 유용할 수 있음을 시사한다.

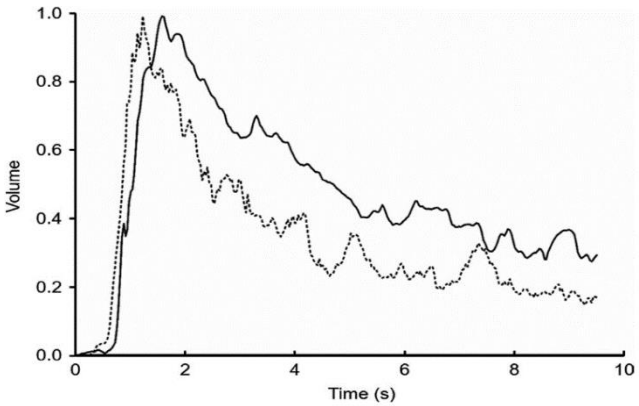


그림 3. 식도조영술과 VII의 상대적비교

4. Acknowledgements

5.참고 문헌

[1] Lin Z, Nicodeme F, Lin CY, et al. Parameters for quantifying bolus retention with high-resolution impedance manometry. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:929-936.

P-172

activPAL을 이용한 지역사회거주 고령자의 좌식 패턴 분석

이슬기[1], 강현[1], 김정길[1], 최진승[2], 탁계래[2*]
건국대학교 일반대학원 의학공학과[1]
건국대학교 바이오메디컬공학과[2]

Analysis of sedentary patterns of the elderly living in the community using activePAL

Seul-Gi Lee[1], Hyeon Kang[1], Junggil Kim[1], Jin-Seung Choi[2], Gye Rae Tack[2*]
Department of Biomedical Engineering, Graduate School, Konkuk University[1]
Department of Biomedical Engineering, Konkuk University[2]
*grtack@kku.ac.kr

Abstract

This study attempted to quantitatively identify the sedentary time and pattern of the elderly in their daily lives, and to find out the difference in sedentary time according to the presence or absence of falls over the past year. A week-long monitoring was conducted for the elderly living in the community (n=26) and a fall survey was conducted over the past year. As a result of the analysis, it was confirmed that the sitting time increased as the age increased. In particular, the 90-year-old group showed a tendency to sit down for nearly 50 minutes in a specific time zone, which can be seen as activity time. There was no statistically significant difference in seating time according to the presence or absence of falls. The results of this study showed that not only the total sitting time of the elderly, but also the sitting pattern at a specific time zone can be identified, which can provide a quantitative basis for effective sitting time reduction.

1. 연구 배경

우리나라 65세 이상 고령인구는 전체인구의 17% 이상을 차지하며, 이 비율은 해마다 증가하는 추세를 보인다. 노인인구의 증가는 사회적 비용의 증가로 이어지기 때문에 노인의 건강증진과 질병예방을 통한 삶의 질 향상에 대한 관심은 필연적으로 증가하고 있다[1].

또한 65세 이상 성인 6명 중 1명은 매년 낙상을 경험한다. 고령층의 낙상 이 후 활동에 대한 두려움이 발생하며 이는 일상생활을 스스로 제한하여[2] 좌식을 포함한 비활동시간의 증가로 이어진다.

좌식행동은 깨어있는 동안에 1.5 MET(metabolic equivalent) 이하의 에너지를 소모하는 비활동적 행동이며, 독서나 텔레비전 시청, 앉거나 기대기 등이 대표적인 비활동적 행동이라 할 수 있다. 이러한 비활동적 행동 중 좌식행동에 소요되는 시간의 합을 좌식시간이라고 한다.[3]

신체활동 수준은 노화와 함께 점진적으로 감소하는데, 특히 긴 좌식행동은 근력 및 기능적 수행의 손실로 이어질 수 있기 때문에[4] 점차 증가하는 좌식시간에 개입하고, 좌식 패턴을 변화시키는 것은 고령층의 삶의 질 측면에서 중요하다고 볼 수 있다.

따라서 본 연구에서는 고령층의 좌식시간 및 좌식패턴을 정량적으로 파악하고자 지역사회에 거주하는 고령자(n= 26)의 일주일 모니터링 실험을 진행하였다.

2.연구 방법

2.1. 피험자 선정 및 연구방법

본 연구는 지역사회에 거주하며 지역사회 커뮤니티(경로당)에 주기적으로 참석하는 65세 이상 고령자 26명(남성 7명, 여성 19명)이 참여하였다. 피험자는 오른쪽 허벅지 중앙부에 가속도계 센서 activPAL4(PAL Tech Ltd., Glasgow, UK)를 부착하고, 평일과 주말을 모두 포함한 7일 모니터링을 진행하였다. 모니터링 1일차에 센서 부착 및 지난 1년 기준의 낙상 경험 설문을 진행하였고, 모니터링 8일차에 센서 탈거를 진행하였다. (그림1).

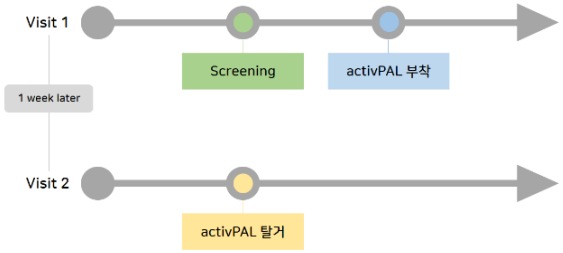


그림1. 모니터링 순서도

피험자 특성은 표1과 같다.

표1. 그룹별 피험자 특성

GROUP	나이(세)	전체낙상비율 (fall/non-fall)
70대(n=7)	77.4±1.4	2/7
80대(n=16)	82.3±2.1	2/16
90대(n=3)	92±2.8	1/3

2.2. 통계분석

모니터링 기간동안 수집된 데이터는 PAL analysis(PAL Tech Ltd., Glasgow, UK) 단독 알고리즘을 통해 다운받았고, 추출된 좌식시간 값에 대한 분석을 수행하였다. 각 그룹 간 통계적 차이점을 분석하기 위하여 one-way ANOVA (α=0.05)를 실시하였고, 사후분석으로 Bonferroni method를 채택하였다. 모든 분석은 SPSS Statistics version 26 (IBM Corp., Somers, NY, USA) 통하여 수행되었다.

3. 연구 결과

3.1. 연령 그룹에 따른 일주일 평균 좌식시간

연령그룹별로 나눈 피험자의 평일과 주말을 모두 포함한 일주일 평균 좌식시간 및 패턴에 대한 결과는 표2와 그림2에서 확인할 수 있다.

표2. 연령별 그룹에 따른 일주일 평균 좌식시간

GROUP(n)	좌식시간(h)
70대(7)	6.8 ± 0.9
80대(16)	7.2 ± 1.8
90대(3)	10.2 ± 2

3.2. 낙상 유무에 따른 일주일 평균 좌식시간

또한 지난 1년간의 낙상 유무를 기준으로 그룹을 나누었을 때 낙상군은 5명, 비낙상군은 21명으로 나타났다. 낙상 유무에 따른 일주일 평균 좌식시간은 차이는 표4에서 확인할 수 있지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

표3. 낙상 유무에 따른 일주일 평균 좌식시간

	낙상그룹 (n=5)	비낙상그룹 (n=21)	p
좌식시간(h)	9.4 ± 2.71	6.93 ± 1.44	0.1

이와 같은 결과는 같은 그룹 내에서도 피험자 개인의 평균 좌식 시간이 최소 5.2시간, 최대 12.8시간이라는 점을 미루어 보았을 때 개인차가 반영된 결과로 판단된다.

3.3. 연령 그룹에 따른 시간대 별 평균 좌식시간

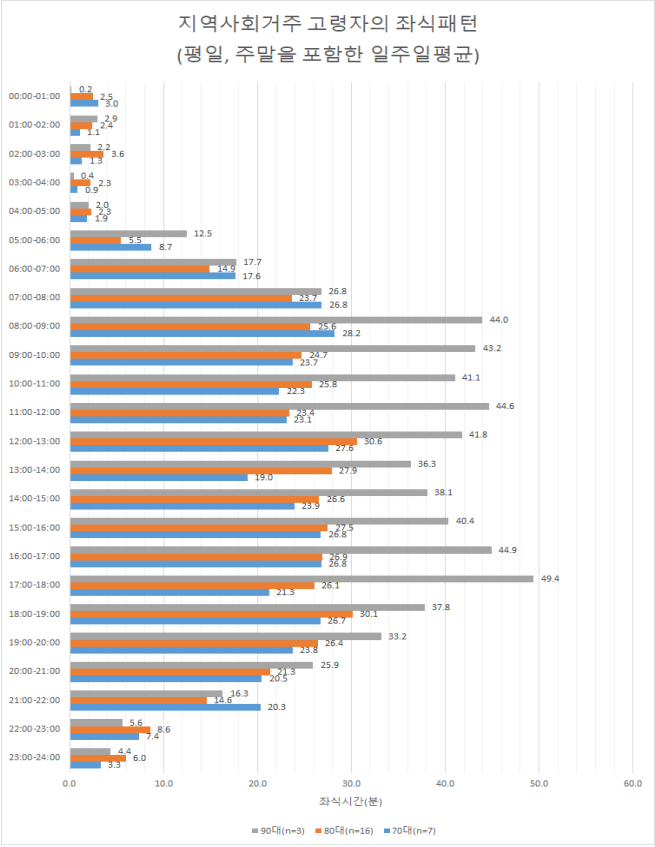


그림2. 1시간 주기로 나눈 좌식시간(분)

하루를 1시간 주기로 나누어 좌식시간을 비교했을 때, 통계적으로 유의한 좌식시간대는 6개로 나타났다.

표3. 연령그룹별 통계적으로 유의한 좌식시간대

GROUP(n)	70대(7)	80대(16)	90대(3)
08-09시(분)	28.21±8.97	25.63±10.05&	43.97±5.1&
09-10시(분)	23.74±6.02*	24.72±8.62&	43.23±5.81*&
11-12시(분)	23.1±11.88	23.39±11&	44.63±12.04&
13-14시(분)	18.93±6.65*	27.95±7.01	36.33±14.23*
16-17시(분)	26.79±4.14*	26.89±9.07&	44.93±2.45*&
17-18시(분)	21.27±7.47*	26.05±9&	49.4±1.22*&

*,& : Bonferroni $p<0.05$

전반적으로 연령층이 높아질수록 좌식시간이 길어지는 것을 확인할 수 있다. 그 중에 특히 90대 그룹의 17-18시 사이 시간대에서는 50분에 가까운 시간을 좌식시간으로 보낸 것을 확인할 수 있다.

긴 좌식행동은 근력 및 기능적 수행의 손실로 이어지고, 이로 인하여 고령인의 삶의 질이 떨어진다는 측면에서 좌식시간의 효율적인 감소를 권장하기 위해서는 좌식시간을 정량적으로 평가하고, 좌식 패턴을 파악하는 것이 매우 요하다고 볼 수 있다.

본 연구는 지역사회에 거주하는 고령층의 전체 좌식시간 뿐 만 아니라, 특정 시간대의 좌식패턴을 파악하였다. 특히 오전 8시부터 오후 6시까지를 통상적인 활동시간이라고 가정했을 경우 표3의 결과는 고령층의 좌식패턴을 이해하고, 좌식시간 감소에 정량적인 근거를 제공할 수 있다는 점에서 중요한 지표라고 볼 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2022R1A2C1013370)

5.참고 문헌

[1] Kim, Y., Lee, E. “The association between elderly people’s sedentary behaviors and their health-related quality of life: focusing on comparing the young-old and the old-old.”, Health Qual Life Outcomes 17, 131 (2019).

[2] Denkinger MD. Factors associated with fear of falling and associated activity restriction in community-dwelling older adults: A systematic review. The American Journal of Geriatric Psychiatry 2015;23(1):72–86.

[3] Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN)-terminology consensus project process and outcome. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2017;14:75

[4] Taani, Murad H., et al. "Objective physical activity levels, sedentary time, and muscle mass, strength, and function: Impact on physical and mental health-related quality of life in older adults." Research in Gerontological Nursing (2022): 1-9.

P-173

안구전도 기반 눈 깜빡임 검출을 통한 정상상태 시각 유발전위 기반 뇌-컴퓨터 인터페이스 기술의 멀티 타깃 분류 성능 향상

김청운[1], 김예성[1], 임창환[1,2*]

한양대학교 융합전자공학과[1]

한양대학교 생체공학과[2]

Improved multi-target classification performance of SSVEP-based brain-computer interfaces using electrooculogram-based eye blink detection

Cheong-Un Kim[1], Ye-Sung Kim[1], and Chang-Hwan Im[1, 2*]

[1]Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea

[2]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

*ich@hanyag.ac.kr

Abstract

Steady-state visual evoked potential (SSVEP)-based brain-computer interface (BCI) is a technique that uses EEG induced by temporally changing visual stimuli to determine user's intentions. Although it has a several advantages, including a little training requirement and a high information transfer rate (ITR), there is an intrinsic limitation in that a large number of SSVEP-inducing stimuli cannot be simultaneously employed due to several constraints in the minimum size of the visual stimuli and available stimulation frequencies. In this study, we propose a new hybrid-BCI system that incorporate eye blink information into the conventional SSVEP-BCI system. The proposed system classifies eight targets using only four stimuli at a single trial by identifying whether an eye blink is recorded in electrooculogram (EOG) during the stimulation period. As a result, the classification accuracy and ITR for the data length of 2.5 sec were reported to be 85.2% and 48.4 bits/min, respectively, which were significantly higher than those of the conventional 2-step SSVEP-BCI system to classify eight targets.

1. 연구 배경

뇌-컴퓨터 인터페이스(brain-computer interface; BCI)는 뇌에서 활동하는 뉴런의 신호를 측정한 뒤 이를 디지털 신호로 변환, 신호처리 과정을 통해 사용자의 의도를 분류하는 기술을 통칭한다. BCI는 주로 뇌파(electroencephalogram; EEG) 등을 이용하여 별도의 움직임 없이 자신의 의사를 기계 명령으로 전달하는 인터페이스 기능을 수행할 수 있으며 이는 선천적 또는 후천적 요인들로 인하여 뇌-신경계 손상을 입은 환자에게 외부 세계와의 소통의 창을 제공할 수 있다.

이러한 BCI의 구현을 위해 정상상태 시각 유발전위(steady-state visually evoked potentials; SSVEP) 신호를 이용한 BCI 패러다임이 주목받고 있다. SSVEP 신호는 일정한 주파수로 깜박이는 시각자극을 응시할 때 뇌 후두엽의 시각피질에서 발생하는 신호이며 이를 주파수 스펙트럼 분석하면 응시한 자극의 주파수 및 배수 성분에서 높은 amplitude를 관찰할 수 있다. SSVEP 기반 BCI는 별도의 훈련시간이 필요 없으며 자극을 반복하여 제시해야하는 P300 기반 BCI에 비해 높은 정보 전달율(information transfer rate; ITR)을 보인다.

SSVEP 기반 BCI 기술에서 사용하는 시각자극물은 분류되는 명령과 일대일로 매칭된다. 하지만 시각 자극물의 크기 및 배치에 의한 시인성 저하 등의 이유로 다수의 자극물을 사용할 수 없으며 사용가능한 자극물의 주파수는 모니터의 재생률(refresh rate)에 의해 제한된다. 이러한 단점을 극복하기 위해 시각 자극물을 카테고리화 한 뒤 두 단계에 걸쳐 사용자 의도를 분류하는 방식도 소개되었지만 이는 기존 SSVEP-BCI에 비해 의도 분류 당 걸리는 시간이 두 배가 된다는 단점이 있다[1].

본 연구에서는 안구전도(electroencephalogram; EOG)신호와 SSVEP 신호를 동시에 측정한 뒤 눈 깜빡임 유/무 검출을 통해 사용자의 의도를 분류하는 hybrid-BCI 시스템을 제안한다. 제안한 시스템은 총 4개의 시각 자극물을 사용하여 눈 깜빡임이 없는 경우 및 눈 깜빡임이 있는 경우에 따라 8가지 명령으로 분류할 수 있다 (그림 1).

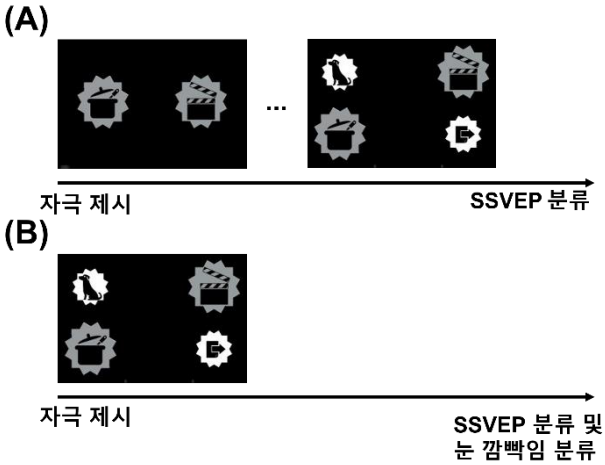


그림 1. 실험 패러다임 예시 (A) 두 단계에 걸친 SSVEP 분류 방식, (B) SSVEP 분류 및 눈 깜박임 검출 후 분류 방식

2.연구 방법

뇌-신경계 손상이 없는 정상 시력을 가진 피험자 총 15명을 모집하여 다음의 두 가지 SSVEP 기반 BCI 시스템의 성능을 비교하였다.

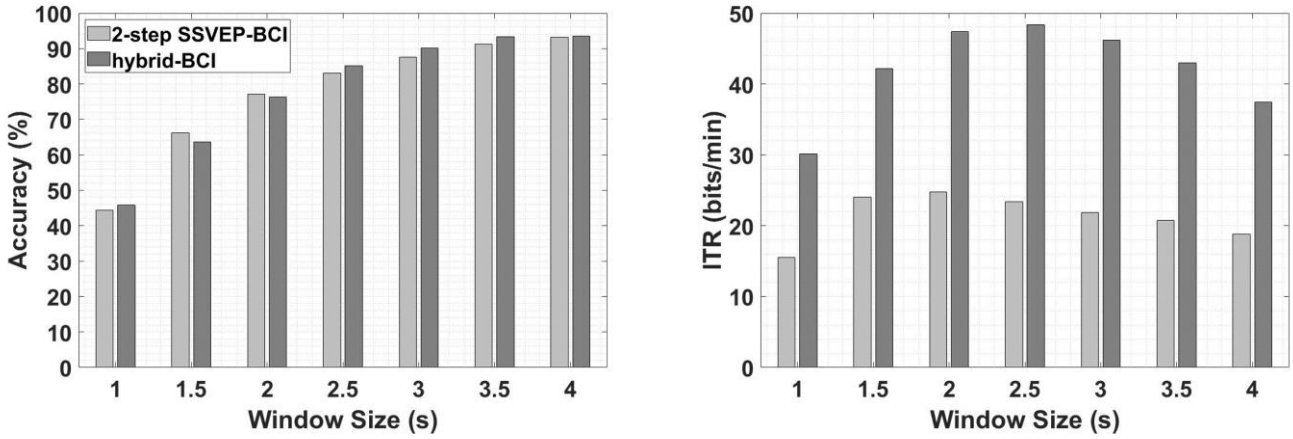


그림 1. 2-step SSVEP-BCI 시스템 및 제안한 hybrid-BCI 시스템의 성능 비교 결과

1. 2-step SSVEP-BCI 시스템: 두 단계에 걸친 SSVEP 분류 후 명령 선택 (그림 1 – A)
2. hybrid-BCI 시스템: SSVEP 분류 및 눈 깜빡임 검출 후 명령 선택 (그림 1 – B)

실험은 que-guide 형식으로 진행하였으며 시각 자극물은 LCD 모니터를 통해 제시되었다. 피험자는 모니터로부터 70cm 거리에 편안한 자세로 앉아 지정된 자극을 응시하였다. 피험자가 응시해야 할 자극물은 무작위 순서로 3초간 제시된 후 4초간 깜박였으며 자극 제시 시점에 알림음을 들려주었다. 각 자극 당 5회씩 반복하여 수행하였다.

2-step SSVEP-BCI 방식의 실험은 피험자의 피로도를 고려하여 총 네 개의 세션으로 나누어 각 세션마다 충분히 휴식한 뒤 실험을 수행하였다. hybrid-BCI 방식의 실험은 총 두 세션으로 나누어 수행하였으며 그 중 한 세션에서는 알림음을 듣고 눈을 한 번 깜박인 후 자극을 응시하도록 지시하였다.

실험에 사용한 자극물은 모두 star 형태의 grow-shrink stimulus 자극을 사용하였으며 자극물의 주파수는 6.67, 7.5. 8.57, 10Hz로 설계하였다. 2-step SSVEP-BCI 시스템에서는 두 개의 의도 분류 후 네 개의 의도분류를 수행하였으며 첫 번째 단계에서 사용한 자극물은 8.57, 10Hz의 주파수를 가진다.

10-20 전극배치법에 따라 O1, Oz, O2, Cz 영역에 전극을 부착하여 EEG 데이터를 측정했으며 왼쪽 눈 상, 하에 두 개의 전극을 붙여 EOG 데이터를 측정하였다. 측정된 데이터는 모두 BioSemi Active Two System을 이용하여 2048Hz로 샘플링 되었다.

데이터 전처리는 MATLAB 내장함수 filtfilt()를 사용하였으며 2-54Hz의 차단 주파수를 갖는 밴드패스 필터를 적용하였다. 눈 깜박임 검출은 multiple-window summation of derivates within a window(MSDW) 알고리즘을 사용하였으며[2] SSVEP 분류는 extended multivariate synchronization index(EMSI) 알고리즘을 사용하였다[3].

자극물 제작은 Unity 프로그램을 사용하였으며 신호 처리 및 분류는 MATLAB 사용자 스크립트를 사용하였다.

3. 연구 결과

그림 2는 데이터 길이(window size)에 따른 정확도 및 ITR 측면에서 시스템의 성능을 비교한 결과이다. 실험 결과 2.5초 이상의 데이터 길이에서 제안한 hybrid-BCI 시스템의 정확도 및 ITR이 2-step SSVEP-BCI 시스템에 비해 높게 나타났으며 2.5초 데이터 길이에서 가장 큰 차이를 보였다. 2.5초 데이터 길이에서 제안된 방법의 정확도 및 ITR이 각각 85.2%, 48.4bits/min으로 기존의 두 단계에 걸친 사용자 의도 분류 시스템의 성능(83.0%, 23.4bits/min)보다 높게 나타났다.

눈 깜박임 신호는 뇌파 신호에 비해 상대적으로 크기가 크며 짧은 시간안에 분류할 수 있다는 특징이 있다. 이러한 특징을 이용하여 종래의 기술들은 눈 깜박임 신호를 SSVEP-BCI 시스템의 분류 결과 확인용으로 사용하거나 시스템의 시작/끝을 알리는 신호로 사용해왔다[4]. 본 연구는 눈 깜박임이 포함된 SSVEP 데이터를 이용하여 분류 가능한 명령 개수를 늘리며 높은 ITR을 기대할 수 있는 새로운 -BCI 시스템을 제안했다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기술진흥센터의 지원을 받아 수행된 연구임 (2017-0-00432, 생각만으로 실생활 기기 및 AR/VR 디바이스를 제어하는 비침습 BCI 통합 뇌인지컴퓨팅 SW 플랫폼 기술 개발)

5.참고 문헌

[1] Kick, C., & Volosyak, I. (2014, August). Evaluation of different spelling layouts for SSVEP based BCIs. In 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (pp. 1634-1637). IEEE.

[2] Chang, W. D., Lim, J. H., & Im, C. H. (2016). An unsupervised eye blink artifact detection method for real-time electroencephalogram processing. Physiological measurement, 37(3), 401.

[3] Zhang, Y., Guo, D., Yao, D., & Xu, P. (2017). The extension of multivariate synchronization index method for SSVEP-based BCI. Neurocomputing, 269, 226-231.

[4] Zhu, Y., Li, Y., Lu, J., & Li, P. (2020). A hybrid BCI based on SSVEP and EOG for robotic arm control. Frontiers in Neurorobotics, 14, 583641.

P-174

소동물의 비광경로에 영향을 미치는 다양한 빛 환경에서의 일주기리듬 분석

유혜지[1] , 김서현[1], 최강민[3], 진정이[1], 이현진[1], 이경남[2], 임창환[3], 도영락[2], 이승민[1*]

국민대학교 전자공학과[1], 국민대학교 화학과[2], 한양대학교 의공학과[3]

Analysis of circadian rhythm for various lights preserving non-photopic pathway in rats.

Hyeji Yu[1], Seohyeon Kim[1], Kang-Min Choi[3], Jeong E Jin[1], Hyeon Jin Lee[1], Keyong Nam Lee[2], Chang-Hwan Im[3], Young Rag Do[2], and Seung Min Lee[1*]

[1]School of Electrical Engineering, Kookmin University, Korea. [2]Department of Chemistry, Kookmin University, Korea. [3]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea. *smlee27@kookmin.ac.kr

Abstract

Many artificial lights, especially blue light, can affect the 'non-photopic' process through intrinsic photosensitive retina ganglion cells (ipRGCs) and disrupt the circadian rhythm. At the same illuminance, the wavelength band components of the light source have different effects on human daily rhythm. Thus, we experiment with light of various wavelengths to find light not to interfere with the circadian rhythm through bio-signal, Electrocorticography (ECoG), electrocardiogram (ECG), core body temperature (CBT) and activity, obtained from implanted device.

1. 연구 배경

현대에는 조명의 발달로 밤 시간대에 인공 빛에 쉽게 노출되기 쉬워졌으며 특히 최근에는 스마트폰 사용 시간이 늘어나고 VR(Virtual Reality), AR(Augmented Reality) 디스플레이의 사용으로 디스플레이와 눈과의 거리가 점점 가까워지고 있기 때문에, 인공적인 빛이 사람의 눈에 직접적으로 미치는 영향에 대한 연구가 필요하다.

일주기 리듬(Circadian Rhythm)은 지구 상의 생명체가 갖는 약 24시간 주기의 생물학적인 패턴을 의미하며 외부 환경 인자 중 특히 빛의 영향을 많이 받는다. 빛은 사람의 눈을 통해 뇌로 전달되는데, 사물을 인식하는 시각적 경로와 내분비계에 영향을 주는 비시각적 경로가 있다. 비시각적 경로는 망막신경절세포(Intrinsically photosensitive retina ganglion cell, ipRGC)에서 빛으로 인해 발생된 전기신호가 시교차상핵(Suprachiasmatic)을 지나 송과샘(Pineal Gland)을 자극하여 멜라토닌이 분비되는 것과 같이 호르몬조절에 관여하는 과정이다. 시각적 경로와 달리 사람이 인지하지 못하는 상태로 영향을 받게 되며, 460nm의 blue 파장 영역의 빛에서 가장 민감하게 반응한다. Blue light는 에너지 효율이 좋아 LED로 널리 사용되고 있지만, 일주기 리듬 장애와 수면장애, 알츠하이머와 같은 퇴행성 신경질환을 유발할 수 있다는 위험성이 보고되고 있다. 그러므로 향후 디스플레이 개발에 빛이 사람의 비시각적 특성에 미치는 영향을 고려하여 설계해야 할 필요성이 있다.

빛은 기기 중심의 밝기성능지표로 휘도(luminance, nit)가 사용되었으나, 사람의 눈에 미치는 영향을 분석하기 위해 사람 중심의 성능 지표를 기반으로 조도(illuminance, lux)를 사용하여 연구가 진행되고 있으며 비시각적 성능지표를 정량화하기 위해서 조도(lm/m^2, lux) 대신, 바이오 조도(blm/m^2, blux) 지표를 도입했다. 바이오 조도는 광원의 조도에 그 광원의 색온도(Color temperature, CT)를 반영하여 나타나는 값으로 같은 조도에서 blue 파장대역 성분이 많아 색온도가 높을수록 바이오 조도가 크게 계산된다.

이러한 지표를 통해 일주기 리듬에 대한 빛의 영향을 고려하여 제작된 빛을 실험에 사용하였고, 생체신호 획득 디바이스를 통해 얻은 심부체온(Core Body Temperature, CBT), 움직임(Activity), 뇌피질전도(Electrocorticogram, ECoG), 심전도(Electrocardiogram, ECG)의 4가지 신호를 다양한 일주기리듬 지표를 이용하여 분석했다.

2.연구 방법

모든 실험 동물들은 국민대학교 동물실험윤리위원회(Kookmin University Institutional Animal Care and Use Committee : KMUIACUC)의 지침에 따라 실험에 사용되었다. 8주령의 Sprague-Dawley종 수컷 쥐로 체중 180-280g인 개체를 사용하였으며, 케이지(cage)마다 1마리가 사육되었고, 물과 먹이는 자유롭게 접근하도록 하였다.

일주기 리듬 관찰을 위한 동물 모델은 그림 1-(1)와 같이 DSI 디바이스 (Data Sciences, International, Inc. HD-S02 device)를 실험동물 체내에 이식하여 만들어지며, ECoG, ECG, CBT, activity, 신호를 획득하였다.

LED 조절을 통해 실험을 위한 4가지 빛을 구성하였으며 그림 1-(2)에 각 빛의 특성으로 조도(Visual illuminance, VIL), 바이오 조도(Circadian illuminance, CIL), 색온도(Color temperature, CT)가 나타나 있다.

4가지 빛 중 두 가지 빛을 선택하여 12시간-12시간 주기의 4가지 빛조건을 그림 1-(3)와 같이 구성하였다. 실험을 위한 빛조절 케이지에는 그림 1-(4)와 같이 상단에 빛조건 변경을 위한 조명(4-color LED : red, green, blue, amber)이 설치되었고, 하단에는 DSI 디바이스가 측정한 생체 신호를 전송받는 receiver가 설치되었다.

그림 1-(5)의 실험 과정에 따라 수술 후 회복기간을 두고 정상 일주기 실험 10일 후 빛조건에서 10일동안 실험하였다.

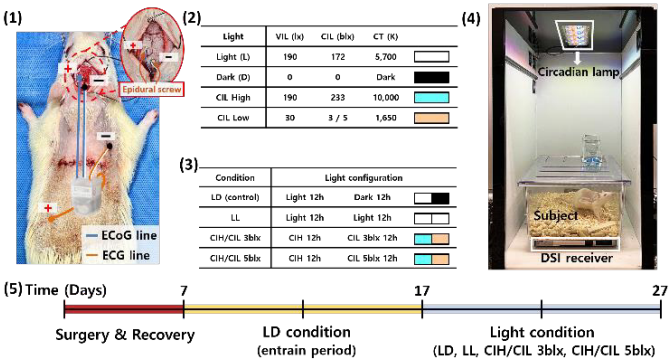


그림 1. 실험 준비. (1) DSI 디바이스가 이식된 일주기 리듬 모델에서 생체신호 획득 위치. (2) 실험에 사용된 빛의 특성. (3) 12-12시간 주기로 구성된 빛조건. (4) 실제 실험에 사용된 빛조절 케이지 내부 모습. (5) 실험 일정.

3. 연구 결과

일주기 리듬에 따라 멜라토닌 호르몬의 분비, 혈압 감소로 인해 심박동과 뇌혈류량의 변화와 같은 생리학적 변화가 관찰된다. ECG 신호와 ECoG 신호 또한 일주기 리듬의 평가지표로서 사용된다. HRV (Heart rate variability)는 심박변이도를 의미하며 그림 2과 같이 시간 영역과 주파수 영역의 분석을 통해 여러 변수로 표현한 평가 지표이다. 시간 영역 분석 지표에는 단위 시간당 심박동수인 Heart rate(HR)과 실험 기간 동안 심박의 NN interval을 통해 변동성을 평가하는 SDNN, 짧은 기간의 변이도를 나타내는 RMSSD, 전체 NN interval에서 50 ms 이상의 변화를 보이는 신호의 비율을 의미하는 pNN50 등이 있다. 주파수 영역 분석지표에는 저주파대역 (0.04 - 0.15 Hz)을 의미하는 LF, 고주파대역(0.15-0.4Hz)을 의미하는 HF 지표가 있으며 두 지표의 비율을 의미하는 LF/HF ratio, 두 대역의 power를 나타내는 pLF, pHF 등이 있다. 그림 2의 심박변이도 분석 그래프에서 정상 조건(LD)과 비교하여 CIH/CIL 3blx 조건과 CIH/CIL 5blx 조건의 빛이 LL 조건보다 일주기리듬이 잘 유지되는 것을 확인했다.

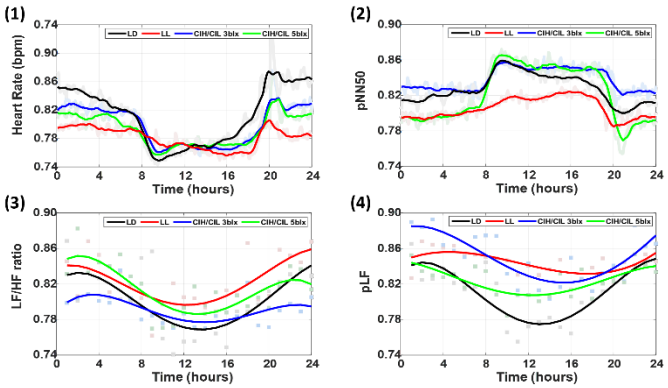


그림 2. ECG 신호에서 관찰되는 일주기 리듬의 변화 분석. (1) 시간 영역 분석 지표 Heart Rate의 변동성 결과 그래프. (2) 시간 영역 분석 지표 pNN50의 변동성 결과 그래프. (3) 주파수 영역 분석 지표 LF/HF 비율 변동성 결과 그래프. (4) 주파수 영역 분석 지표 pLF 비율 변동성 결과 그래프.

ECoG 신호는 NREM(Non-Rapid Eye Movement) 지표와 $\theta-\gamma$ CFC(Cross Frequency Coupling) 분석 지표를 통해 일주기 리듬을 평가하였다. NREM 지표는 수면 상태를 기반으로 깊은 수면의 비율을 나타내며 $\theta-\gamma$ CFC 분석은 세타 대역(θ, 4 - 8 Hz)과 감마 대역(γ, > 30 Hz)의 진동 간 상호 작용 Power 측정으로 인지기능을 평가하는 지표이다. 그림 3과 같이 LL 조건과 다르게 CIH/CIL 3blx 조건과 CIH/CIL 5blx 조건에서 정상 조건 (LD)과 유사한 NREM의 비율과 $\theta-\gamma$ CFC Power가 관찰됐다. (그래프에서 각각 3blx와 5blx로 표기됨.)

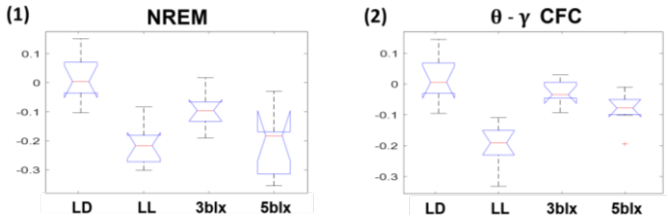


그림 3. ECoG 신호에서 관찰되는 일주기 리듬의 변화 분석. (1) 빛조건 별 NREM 지표 분석 결과 그래프. (2) 빛조건 별 $\theta-\gamma$ CFC 지표 분석 결과 그래프. 3blx (CIH/CIL 3blx); 5blx (CIH/CIL 5blx.)

심부 체온 (CBT)은 체 내 장기의 온도를 의미하며 일주기 리듬의 대표적인 표지 (marker)이다. 다른 지표로 움직임 (activity) 즉, 활동지표가 있으며 개체의 움직임을 통해 수면상태와 각성상태를 평가한다. 비정상적인 빛 자극 환경에서 생체 지표의 위상폭과 위상지연의 변화가 관찰되며, 이를 통해 규칙적인 패턴의 유지성을 판단 지표로 나타낸다. Interdaily stability (IS)는 여러 날에 걸쳐 나타난 휴식기와 활동기 패턴의 주기성을 의미하며 규칙적인 리듬일수록 값이 1에 가까워진다. Intra-daily variability (IV)는 하루 동안의 휴식기와 활동기의 전환성을 나타내며 주기적인 전환일 수록 값이 0에 가까워진다. 그림 4 - (1), (3)와 같이 정상 조건(LD)에서의 정상 위상 그래프와 다르게 LL 조건에서 위상 변화가 관찰되지만 CIH/CIL 3blx, CIH/CIL 5blx 조건에서는 정상조건과 유사한 패턴이 관찰되었다. 그림 4 - (2), (4)에서도 마찬가지로 정상 조건(LD)과 비교했을 때, LL 조건에서 주기의 변동이 확연하게 나타나며 CIH/CIL 3blx, CIH/CIL 5blx 조건에서 주기가 유지되는 것이 관찰됐다.

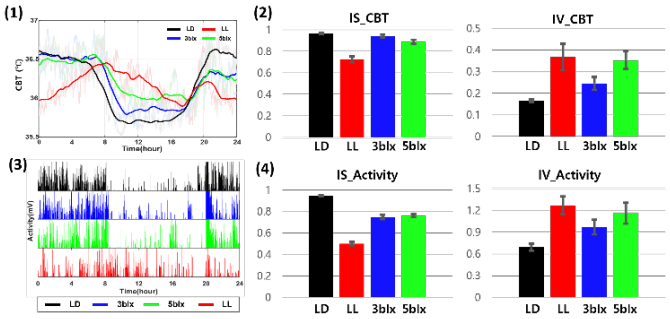


그림 4. CBT, Activity 신호에서 보이는 일주기 리듬의 변화. (1) 빛조건 실험에서 심부체온 (CBT) 변동 경향. (2) 심부체온 (CBT)에서 IS, IV 지표 분석. (3) 빛조건 실험에서 움직임 (Activity) 신호 변동 경향. Y축의 범위는 0.03 - 0.08 mV이다. (4) 움직임(Activity)의 IS, IV 지표 분석.

4. Acknowledgements

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(no. 2016R1A5A1012966, 2019M3C7A1032579).

5.참고 문헌

[1] Eo, Yun Jae. "A Study On Human-Centric Applications Of Spectral Tunable LED Lightings And Optical Filters". Kookmin University, 2020.

[2] Harvey, Allison G. "Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation." American journal of psychiatry 165.7 (2008): 820-829.

[3] Kim, Chang-Uk, Yeong-Rak Do, and Dae-Hwan Kim. "Blue Light 이 비시각적 특성 (일주기 리듬)에 미치는 영향." Information Display 19.6 (2018): 10-17.

[4] Eo, Yun Jae, et al. "Estimation of melatonin level and core body temperature: heart rate and heart rate variability as circadian rhythm markers." Biological Rhythm Research (2022): 1-18.

P-175

K-MoCA-MIS에 따른 고령자의 평지보행, 시각기능과 자세균형 기능 차이

이신영[1], 곽기영[2], 코스틱 에밀리아[1], 원현준[2], 박은지[2], *김동욱[2,3]

전북대학교 대학원 헬스케어공학과[1]

전북대학교 공과대학 바이오메디컬공학부[2]

전북대학교 고령친화복지기기연구센터[3]

Gait, Visual, and Balance function depending on K-MoCA Memory Index Score in Community-Dwelling Older Adults

Sinyoung Lee[1], Kiyoung Kwak[2], Emilija Kostic[1], Hyeonjun Won[2], Eunji Park[2], *Dongwook Kim[2,3]

[1]Department of Healthcare Engineering, Graduate School, Jeonbuk National University, Korea

[2]Division of Biomedical Engineering, College of Engineering, Jeonbuk National University, Korea

[3]Research Center for Healthcare & Welfare Instrument for the Elderly, Jeonbuk National University, Korea

*biomed@jbnu.ac.kr

Abstract

By 2050, the number of dementia patients is expected to triple compared to the present. Since many studies support the possibility of early detection of dementia by utilizing sensory and motor functions, this can potentially be applied to MCI subtype classification. The present study recruited 50 older individuals and conducted cognitive function testing using K-MoCA. The aim of the study was to find meaningful indicators that can divide MCI into aMCI and naMCI by investigating motor and sensory functions and determining how they differ among the participants in the pre-dementia clinical stage.

1. 연구 배경

2020년 전 세계 5천만명 이상이 치매를 앓았고, 2050년 치매인구는 약 3배 증가할 것으로 예상된다 [1]. 치매는 발생하면 정상으로 회복이 어렵기 때문에 치매가 발생하기 이전단계를 조기에 발견하여 개입하는 것이 중요해졌다.

경도인지장애(MCI)는 객관적으로 기억력이나 기타 인지기능의 저하가 확인되지만 일상생활 수행능력은 보존된 상태로 MCI의 절반 정도가 5년 안에 치매로 진행하는 것으로 알려졌기 때문에 치매 전구단계로서 MCI를 조기 발견하는 것이 중요해졌다 [2].

Petersen 등의 연구[3]에 따르면 MCI는 기억장애 유무에 따라 '기억상실형 경도인지장애(amnestic MCI, aMCI)'와 '비기억상실형 경도인지장애(non-amnestic MCI, naMCI)'의 하위유형이 존재한다.

aMCI는 전측두엽의 퇴화로 기억상실, 시각기능 장애 등의 증상이 나타나는 알츠하이머 치매의 전조단계로 여겨진다 [4]. naMCI는 기억력은 보존되어 있으나, 언어기능, 시공간기능이나 전두엽/집행기능에서 기능저하를 보이며 [5], 시공간 영역이 손상되는 루이소체 치매로 많은 진행이 일어났다고 보고되었다 [6].

MCI를 간편하고 빠르게 선별할 수 있는 방법으로 Montreal Cognitive Assessment(MoCA)를 사용할 수 있으며, MoCA의 여러 index score들 중 Memory Index score(MIS)는 MCI에서 알츠하이머(AD)로 전환되는 예측인자로서 유용하며[7], 또한 MIS는 aMCI를 검출하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다 [8].

치매는 뇌의 퇴행성 질병으로 감각기능과 운동기능을 담당하는 영역이 치매 진행에 영향을 받는 것으로 밝혀졌다 [9]. 따라서, 치매 전구단계인 MCI 발견에 감각기능과 운동기능을 이용할 수 있을 것이다. Deal 등[10]과 Paik 등[11]의 연구에서 치매환자는 시각기능장애를 가지고 있는 것으로 보고하였다. 또한 치매와 경도인지장애를 겪는 사람은 낮은 보행능력을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다 [12]. 선행연구들은 감각기능과 운동기능을 통해 치매 전구단계의 조기 발견의 가능성을 뒷받침하고 있으므로 MCI의 하위유형인 aMCI와 naMCI를 구분하는 것에도 이를 이용할 수 있을 것이다.

따라서 본 연구는 MoCA 점수를 통해 정상 인지기능군과 인지기능 저하군을 분류한 후, MoCA-MIS 점수를 이용해 인지기능 저하군을 다시 Normal-MIS와 Lower-MIS그룹으로 분류하고 이들의 운동기능과 감각기능을 분석해 정상군, Normal-MIS군, Lower-MIS군간에 어떠한 차이가 나타나는지 조사함으로써 궁극적으로 MCI 하위유형을 분류할 수 있는 유의미한 요인을 찾고자 하였다.

2. 연구 방법

본 연구에 총 50명의 고령 남성(나이: 75.16±3.99세, 키: 165.91±5.12cm, 체중: 67.33±8.60kg, 학력: 14.34±2.54년)이 참여하였다. 모든 피험자는 연구 과정과 요구 사항에 대한 정보를 받았으며, 연구참가에 대한 서면 동의를 직접 하였다. 본 연구는 전북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다 (JBNU IRB File No.2022-04-017-003).

모든 연구대상자를 대상으로 K-MoCA를 수행하였으며 26점 이상을 정상군, 26점 미만을 인지저하군으로 분류한 후 [12], 이 인지기능 저하군 중 MIS점수가 7점이상이면 지연회상 정상군, 미만인 경우는 지연회상 저하군으로 나누었다.

평지보행 측정에는 3차원 동작분석기(Optotrak Certus, NDI, Canada)와 4대의 힘판(Bertec Ltd, USA)이 사용되었다. 시공간변수를 측정변수로 하였으며, 세부 변수는 Stride lenght, Step length, Cadence, Velocity이다.

시각기능 측정은 진용한 시력표와 명암대비검사차트(Lea Numbers 10M Flip chart, Lea test intl. LLC, Finland)를 이용하였다. 명암대비 측정은 4m와 1.6m에서 이루어졌다. 측정변수는 오른쪽과 왼쪽의 최소가독역치(VAR, VAL)와 명암대비(CS)로 설정하였다. 자세균형 측정은 Balance System SD(Biodex Medical Systems, Inc., USA)을 이용하였고, LOS time, Forward, Backward, Right, Left를 측정 변수로 하였다. 모든 통계분석은 SPSS 26.0.0(IBM Corp, USA)을 사용하였다.

3. 연구 결과

총 50명중 25명은 정상군(K-MoCA 점수: 27.56±1.33점, 나이: 74.08±3.48세, 키: 165.82±5.96cm, 체중: 66.24±7.74kg, 학력: 15.12±2.15년)으로 분류되었다. 나머지 인지기능 저하군 중, 16명은 지연회상 정상군(K-MoCA 점수: 23.50±1.32점, MoCA-MIS 점수: 10.69±1.70점, 나이: 74.81±3.31세, 키: 166.44±4.31cm, 체중: 70.41±8.91kg, 학력: 13.44±3.05년)으로, 나머지 9명은 지연회상

저하군(K-MoCA 점수: 22.56±1.88점, MoCA-MIS 점수: 5.89±1.54점, 나이: 78.78±4.68세, 키: 165.23±4.22cm, 체중: 64.86±9.75kg, 학력: 13.78±2.11년)으로 분류되었다.

3.1 평지보행

표 1에 세 그룹의 평지보행의 차이를 나타냈다.

표 1. 세 그룹의 평지보행

	정상(n=25)	지연회상 정상 (n=16)	지연회상 저하 (n=9)
Stride(cm)	129.40(8.90)	127.70(10.41)	124.42(16.44)
Step(cm)	65.76(4.90)	64.77(5.89)	63.06(8.66)
Cadence(steps/min)	113.94(8.62)	110.31(6.26)	115.05(8.06)
Velocity(cm/s)	123.11(14.87)	117.45(12.28)	119.86(21.35)

Stride와 Step은 정상군이 가장 길고 지연회상 저하군이 가장 짧은 경향을 나타냈으며, Cadence는 지연회상 저하군, 정상군, 지연회상 정상군순으로 감소하는 경향을, Velocity는 정상군이 가장 빠르고 지연회상 정상군이 가장 느린 경향을 나타냈다.

3.2 시각 기능

표 2에 세 그룹의 시각 기능의 차이를 나타냈다.

표 2. 세 그룹의 최소가독역치와 명암대비 기능

	정상(n=25)	지연회상 정상 (n=16)	지연회상 저하 (n=9)
VAR	0.63(0.32)	0.78(0.21)	0.48(0.23)
VAL	0.66(0.33)	0.81(0.22)	0.56(0.16)
CS4m	9.20(7.97)	12.75(4.74)	5.13(6.31)
CS1.6m	21.56(5.38)	24.06(1.69)	18.67(4.33)

세 그룹의 양쪽 최소가독역치와 4m와 1.6m 명암대비 결과를 보면 모두 지연회상 정상군, 인지정상군, 지연회상 저하군 순서로 감소하였다. 즉, 지연회상 정상군의 시각 기능이 다른 두 그룹보다 좋은 경향을 나타냈다.

3.3 자세균형 기능

표 3에 세 그룹의 자세균형 기능의 차이를 나타냈다.

표 3. 세 그룹의 자세균형 기능

	정상(n=25)	지연회상 정상 (n=16)	지연회상 저하 (n=9)
Los time(s)	50.25(11.39)	57.25(12.98)	61.33(20.74)
Forward	30.71(16.03)	37.56(18.99)	33.78(21.28)
Backward	33.50(18.31)	24.38(12.56)	28.44(7.09)
Right	46.50(13.93)	42.94(13.93)	44.56(13.60)
Left	46.17(14.05)	48.56(17.38)	42.56(11.00)

자세균형 측정 완료시간은 지연회상 저하군, 지연회상 정상군, 그리고 정상인지군 순서로 감소됐다. Forward, Right와 Left는 수치가 65에 근접할수록, Backward는 수치가 30에 가까울수록 그 방향의로의 자세균형 기능이 좋은 것을 의미하며, 기능이 좋은 순으로 나타내면 Forward는 지연회상 정상군, 지연회상 저하군, 정상인지군이다. Backward는 지연회상 저하군, 정상인지군, 지연회상 정상군, Right는 정상인지군, 지연회상 저하군, 지연회상 정상군으로, Left는 지연회상 정상군, 정상인지군, 지연회상 저하군이다. 각 방향의 자세균형 기능에서는 어느 일관된 증감 경향이 나타나지 않았지만, 완료시간에서는 정상군이 가장 빠르게 완료하고 지연회상 저하군이 가장 늦게 완료한 경향을 나타냈다.

본 연구는 정상인지군, 지연회상 정상군, 지연회상 저하군의 평지보행, 시각기능, 자세균형 기능의 차이를 조사하였다. 향수 더 많은 연구대상자들을 조사하여 어떤 운동기능과 감각기능의 세부변수들이 MCI와 그 하위유형에 민감한지 그리고 이들을 어느 정도로 세분화할 수 있는지를 추가 연구할 필요가 있다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부 및 교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.NRF-2019R1A2C2088033, NRF-2022R1A2C2012762 and NRF-2019R1A6A3A01092848, NRF-2022R1I1A1A01064228).

5. 참고 문헌

[1] Alzheimer's Disease International, Maelenn guerchet, Martin Prince, Matthew Prina. Numbers of people with dementia around the world, Alzheimer's Disease International The global voice on dementia, 2020.

[2] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262-1270.

[3] Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.

[4] Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000;123 Pt 3:484-498.

[5] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.

[6] Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, et al. Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013;81:2032-2038.

[7] P. Julayanont, M. Brousseau, H. Chertkow, N. Phillips and Z. S. Nasreddine. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a Predictor of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease, Journal of the American Geriatrics Society 2014 Vol. 62 Issue 4 Pages 679-684

[8] Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, et al. Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013;81:2032-2038.

[9] Albers, M.W., Gilmore, et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease, Alzheimer's Dement, 2015, 11, 70-98.

[10] Deal, J.A., Betz, J., Yaffe, K.; Harris, T., Purchase-Helzner, E., Satterfield, S., Pratt, S., Govil, N., Simonsick, E.M., Lin, F.R., et al. Hearing Impairment and Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults, The Health ABC Study. J. Gerontol. Ser. A Boil. Sci. Med. Sci. 2016, 72, 703–709.

[11] Paik, J.-S., Ha, M., Jung, Y.H., Kim, G.-H., Han, K.-D., Kim, H.-S., Lim, D.H., Na, K.-S. Low vision and the risk of dementia: A nationwide population-based cohort study. Sci. Rep. 2020, 10, 1–10.

[12] Doi, T., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Hotta, R., Nakakubo, S., Makino, K., Suzuki, T., Shimada, H. Combined effects of mild cognitive impairment and slow gait on risk of dementia. Exp. Gerontol. 2018, 110, 146–150.

P-176

웨어러블 기기를 이용한 서열부담 분석 연구

장민혜[1*], 강동구[1], 박해수[1]
한국전기연구원[1]

Analysis of exertional heat stress using commercial wearable devices

Minhye Chang[1*], Dong-goo Kang[1], Haesoo Park[1]
Korea Electrotechnology Research Institute, Korea
*mhchang@keri.re.kr

Abstract

It is necessary to monitor the body's response to heat stress real-time during work for the firefighters' safety. In this study, we analyzed physiological strain index (PhSI), perceptual strain index (PeSI), and thermal sensation (TS) using commercial wearable devices. And we developed prediction models using heart rate variability parameters. As a result, PhSI and PeSI showed significant change as the exercise continued ($p<1e-4$). The performance of the prediction model was highest in the order of TS, PeSI, PhSI. This indicates analysis and prediction of exertional heat stress is possible using commercial wearable devices.

1. 연구 배경

화재현장에서 활동하는 소방관은 순간적으로 수백도에 이르기도 하는 고열에 장시간 노출된다. 외부의 고열로부터 신체를 보호하기 위해 방화복을 착용하지만, 방화복은 열의 흐름을 차단하기 때문에 반대로 방화복 내부의 높아진 온도를 떨어뜨리는 것도 어렵다. 이처럼 소방관은 내·외부 높은 온도의 열에 의해 스트레스를 받게 되며, 활동의 특성상 작업 중 충분한 휴식을 취하는 것이 어려워 고열 장해뿐만 아니라 탈진, 과로 등의 문제도 함께 겪게 된다. 따라서 작업 중 열 스트레스에 대한 신체의 반응을 모니터링함으로써 심각한 열질환을 사전에 예방하고 안전하고 효율적인 임무 수행이 가능하도록 하는 것이 필요하다.

화재 현장이나 여름철 실외와 같이 열 스트레스에 장시간 노출된 근로자들의 건강을 위하여 근로자의 생리적 또는 심리적 반응에 대한 연구가 이뤄지고 있다. 열스트레스에 대한 생리적 반응은 주로 심박수와 심부체온을 이용하며, 두 값을 이용한 생리적 서열부담(Physiological Strain Index, PhSI) 지표를 계산하여 비교한다 [1]. 열스트레스에 대한 심리적 반응은 온열감(Thermal Sensation, TS)과 운동자각도(Rating of Perceived Exertion, RPE)를 이용한 지각적 서열부담(Perceptual Strain Index, PeSI) 지표를 이용한다 [2]. 생리적 서열부담과 지각적 서열부담은 고열에 대한 훈련이 된 그룹이 그렇지 않은 그룹에 비해 더 낮은 상관도를 보인다 [2].

근로자의 서열부담을 측정하기 위해서는 작업 중 데이터 획득이 필수적이다. 최근 웨어러블 기기의 발달과 함께 운동 중에도 심전도와 체온을 측정하는 것이 가능하다. 따라서 본 연구에서는 가벼운 운동 중 상용 웨어러블 기기를 이용하여 데이터를 획득하고, 이를 이용하여 생리적 서열부담과 지각적 서열부담, 온열감을 예측하고자 한다.

2.연구 방법

데이터 획득을 위해 피험자는 왼쪽 가슴에 심전도 패치(리핏패치 U9A, 솔미테크), 왼쪽 겨드랑이에 피부체온계(써모세이퍼 XST200, 초이스테크놀로지)를 부착하였다. 이 중 피부체온계는 자세에 따른 영향을 줄이고 최대한 심부체온에 가까운 값을 얻기 위해 체온계 위에 여러 겹의 거즈를 덧대어 단열하고자 하였다.

피험자는 먼저 30분간 휴식상태를 취한 다음, 작업 중 열스트레스가 주어지는 환경을 모사하기 위해 트레드밀에서 낮은 속도로 60분간 걷기를 수행했다. 이 때 트레드밀은 4.5 km/h 속도, 1% 경사도를 유지했으며, 트레드밀 근처에 온열기구를 위치시켜 주변 온도를 30~35도 정도로 유지했다. 걷기 운동 중 5분마다 피험자에게 운동자각도와 온열감을 물어 기록하였는데, 이 때 운동자각도는 0-10점으로 나타낼 수 있는 modified Borg Scale, 온열감은 1-7점으로 나타낼 수 있는 modified ASHRAE metric을 사용하였다. 운동을 마친 후에는 가만히 앉아 30분간 회복상태를 취하였다.

생리적 서열부담과 심리적 서열부담은 아래와 같이 계산하였다:

$$PhSI = 5 \times \frac{T_{ci} - T_{c0}}{39.5 - T_{c0}} + 5 \times \frac{HR_i - HR_0}{HR_{max} - HR_0}$$

,

$$PeSI = 5 \times \frac{RPE_i}{10} + 5 \times \frac{TS_i - 1}{6}$$

이 때, T_{c0}, T_{ci}는 처음 심부체온과 현재 심부체온, HR_0, HR_i, HR_{max}는 각각 처음, 현재, 최대 심박수(180)이다. Kubios사의 Kubios HRV Premium을 이용하여 5분 길이의 심전도 세그먼트로부터 심박변이도를 구한 후, Stepwise regression을 이용하여 생리적 서열부담, 심리적 서열부담, 온열감을 예측하는 모델을 만들었다. Leave-one-out validation을 이용하여 성능을 검증하였으며, 조정된 결정계수(Adjusted R-squared)의 평균값을 결과 값으로 구하였다. 이 과정에서 분석 중 기기와 로거와의 통신이 끊어져 발생한 결측치나 움직임 등에 의해 발생한 이상치는 제거하였다.

25.4±4.70 세의 건강한 남성 10명이 참여하였으며, 키 175.07±5.29 cm, 몸무게 75.66±9.20 kg의 분포를 보였다. 본 연구는 보건복지부 지정 공용기관생명윤리위원회에 의해 승인되었다 (P01-202108-11-003).

3. 연구 결과

체온과 심박수는 운동 중 증가, 휴식 중 감소하다가 안정화되는 경향을 보였다. 그에 따라 생리적 서열부담도 운동 중 증가, 휴식 중 감소하다가 안정화되는 경향을

보였다. 설문조사가 이루어진 시각을 기준으로 운동 구간을 총 12개로 나누었고 각각에 대한 서열부담 값을 비교하였다. 그 결과 생리적 서열부담과 지각적 서열부담 모두 시간에 따른 유의미한 차이를 보였다 (그림 1; PhSI: p<1e-5; PeSI: p<1e-4). 다만 생리적 서열부담과 지각적 서열부담 간 상관관계는 낮은 것으로 나타났다 (r=0.4255).

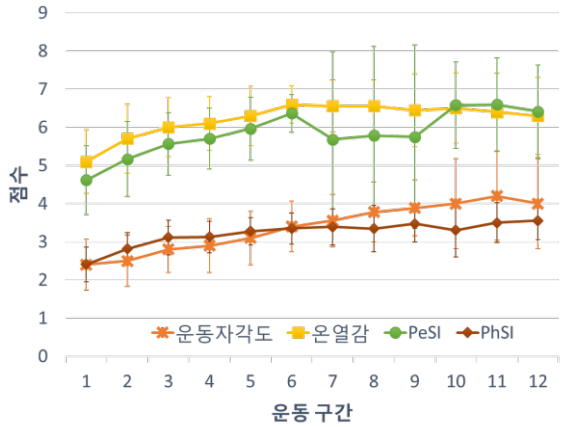


그림 1. 운동 구간에 따른 운동자각도, 온열감, 지각적 서열부담, 생리적 서열부담 변화

심박변이도를 이용하여 서열부담과 온열감을 예측한 결과, 온열감, 지각적 서열부담, 생리적 서열부담 순서로 높은 성능을 보였다 (표 1, 그림 2-4). 다만 온열감은 설문으로 받은 이산값이지만 실제 사람이 느끼는 온열 정도는 연속적일 수 있으므로 본 연구에서는 선형 회귀모델을 이용하여 연속 값으로 예측하였다. 따라서 단순히 심박변이도가 온열감을 가장 잘 예측한다고 단정할 수 없다. 반면에 생리적 서열부담은 심박수를 이용하여 계산함에도 불구하고 낮은 예측율을 보였다.

표 1. 심박도를 이용한 예측 모델의 성능

지표	Adjusted R-squared
생리적 서열부담	0.3089
지각적 서열부담	0.3958
온열감	0.4514

본 연구를 통하여 상용 웨어러블 기기만으로 가벼운 운동 중 서열부담 계산이 가능함을 확인하였다. 또한 심전도만으로 생리적/지각적 서열부담과 온열감 추정이 가능함을 확인하였다. 그러나 연구 장비에 비해 정확도가 다소 떨어짐에 따라 결측치나 이상치가 발생하는 문제점이 있었다. 또한 더 정확한 서열부담 예측을 위해서는 직장체온이나 내장 체온 측정이 필요하다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 국가과학기술연구회의 지원을 받아 수행된 한국전기연구원 기본사업임(No. 22A01036)

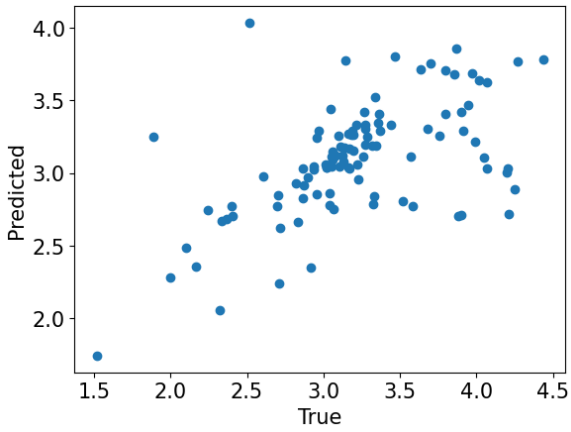


그림 2. 심박변이도를 이용한 생리적 서열부담 예측 결과

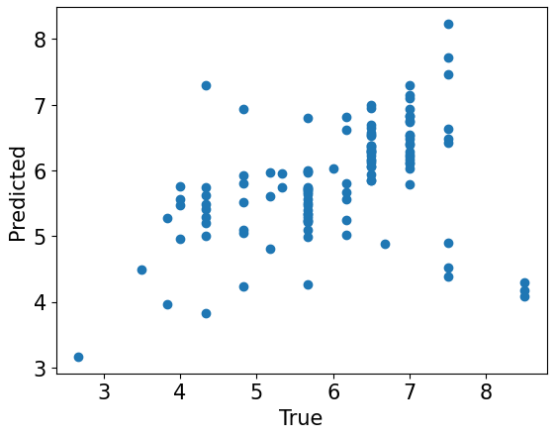


그림 3. 심박변이도를 이용한 지각적 서열부담 예측 결과

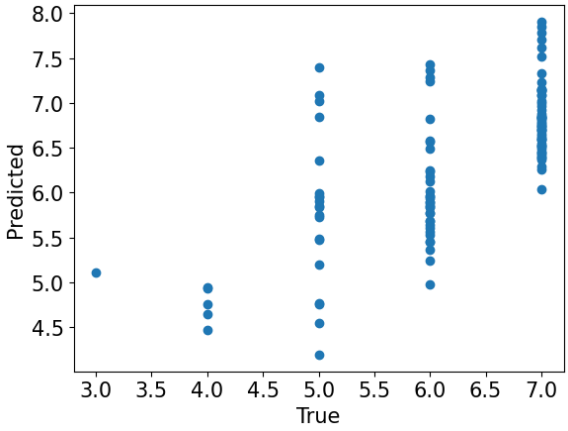


그림 4. 심박변이도를 이용한 온열감 예측 결과

5.참고 문헌

[1] D. S. Moran et al. “A physiological strain index to evaluate heat stress.” Am. J. Physiol., Vol.275, No.1, pp.R129-R134, 1998.

[2] P. Tikuisis et al. “Perceptual versus physiological heat strain during exercise-heat stress.” Med. Sci. Sports Exerc., Vol.34, No.9, pp.1454-1461, 2002.

P-177

혈관내 스텐트의 실시간 재협착 모니터링을 위한 초소형 생체 임피던스 측정 시스템

김유리[1*], 이채은[2], 임준영[1], 최치은[1], 송윤규[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 융합과학부 나노융합전공[2]

A Micro-miniaturized Bioimpedance Measurement System for Real-time Restenosis Monitoring of Intravascular Stents

Yu Ri Kim[1*], Chae-Eun Lee[2], Joonyoung Lim[1], Chieun Choi[1], Yoon-Kyu Song[1]

Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Korea[1]

Department of Transdisciplinary Studies, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Korea[2]

*yuri_kim@snu.ac.kr

Abstract

This poster presents a fully-integrated circuit design of a battery-free, wireless, and implantable ASIC(Application Specific Integrated Circuit) system for low-noise bio-impedance measurement. The proposed system comprises three main parts: i) core system for impedance measurement, ii) wireless module for both wireless power transfer and communication and iii) SAR-ADC. An implantable low-power/low-noise bioimpedance measurement ASIC system was designed using the TSMC 180nm process, suggesting the possibility of application in various implantable medical devices.

1. 연구 배경

생체 임피던스 측정은 질병 증상을 감지하거나 신체 상태를 모니터링하기 위해 다양한 생물 의학 응용 분야에서 사용되어왔으며, 특히 비 침습적인 장점을 이용하여, 해부학적 구조, 체성분, 심박출량, 호흡량, 스텐트 재협착 증상 등을 감지하는 연구들이 진행되었다. [1, 2]

스텐트 협착이란, 혈관 내 스텐트 삽입 후 염증 반응으로 인해 혈관이 다시 좁아져 스텐트 내부에 신생 내막 조직이 형성되는 현상으로, 지난 수십 년 동안 스텐트 임플란트의 한계로 인식되어왔다. 스텐트 스트럿의 삽입은 동맥벽을 손상시켜, 사이토카인과 대식세포의 방출을 유도하면서, 평활근 세포가 증식함에 따라, 혈관이 좁아짐과 동시에 혈관벽과 혈액과 접하는 스텐트는 근육세포의 증식에 의해 매몰된다. [3, 4] 이 현상은 각 조직의 전도도 특성 차이, 즉 혈관벽과 근육 세포의 전도도 차이에 의해 구별되기에, 생체 임피던스 측정을 통해서 혈관 재협착 현상의 모니터링 가능성이 여러 연구에 의해 제시되어왔다. [5, 6]

이에 본 연구는, 초소형 저전력/저 노이즈 생체 임피던스 측정 시스템을 TSMC 180nm 공정을 이용한 주문형 반도체로 설계하여, 스텐트를 포함한 다양한 이식형 의료기기에서 적용 가능성을 제시한다.

전체 시스템은 1.4×1.2mm^2 크기로 설계되었으며, 임피던스 측정 모듈, 무선 전력 및 데이터 전송 모듈 및 축차 비교형 레지스터-아날로그-디지털 변환기(Successive-approximation ADC, SAR-ADC)로 구성되었다.

2.연구 방법

전체 시스템은 외부 안테나에 의해 470MHz 무선 전력을 공급받아, DC 1.2V 전압을 생성한다. 내부 클럭과 전류 발생기에 의해 50kHz 가변 전류 신호가 외부 세포 샘플에 인가된 후, 전극 양단의 유도 전압은 초핑 회로와 저역 통과 필터를 통해 처리된다. 임피던스의 실수 성분과 허수 성분은 임피던스 변화에 따라 다른 전압 크기와 위상에 대해 각각 측정되며, SAR-ADC에 의해 디지털화 후, 안테나를 통해 외부로 전송된다.

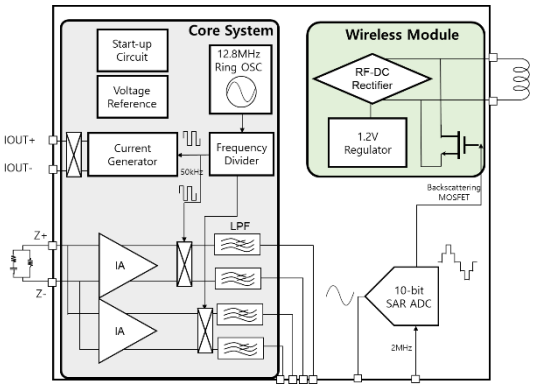


그림 1. 전체 시스템의 블록도.

3. 연구 결과

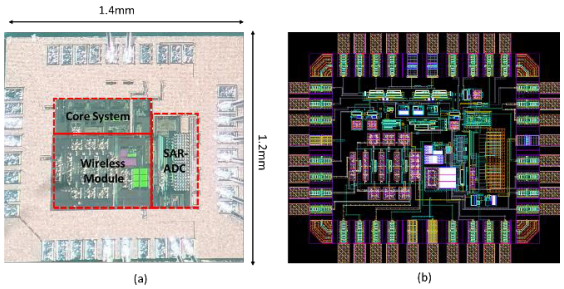


그림 2. 설계된 시스템 (a) 실제 사진 (b) 회로도 레이아웃.

전체 시스템 설계는 아날로그 및 디지털 모듈로 이루어지며, 아날로그 회로는 Cadence Virtuoso tool, 디지털 회로는 Mentor 및 Synopsys tool을 이용하여 설계 및 시뮬레이션 되었다.

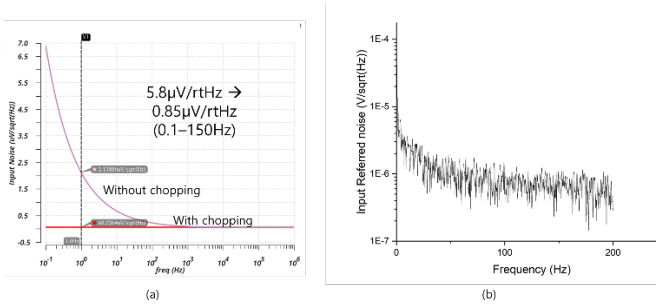


그림 3. Input Referred Noise (a) 시뮬레이션 결과 (b) 실제 측정 결과.

신호 측정 시스템은 계측용 증폭기, 초핑회로, 저역 통과 필터 등으로 구성된다. 계측용 증폭기는 76dB의 PSRR 및 96dB의 특성으로 설계되었다. 플리커 잡음의 제거를 위하여, 초핑 회로 기반의 측정 회로 시스템을 구현하였으며, 시뮬레이션 결과 노이즈를 크게 줄일 수 있었다. (5.8μV/√Hz → 0.85 μV/√Hz)

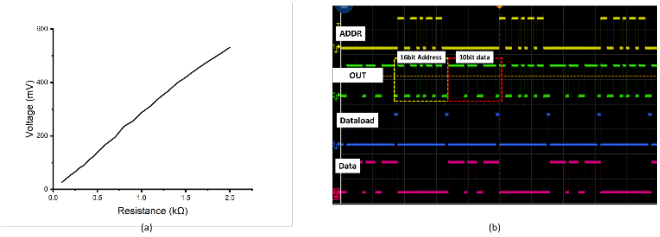


그림 4. (a) 팬텀 저항 대비 측정된 전압의 그래프 (b) 디지털화 후 무선 전송되는 데이터 시퀀스.

저항 값과 측정 후 전송되는 전압은 선형적으로 비례하는 것을 확인하였으며, 이를 10-bit SAR-ADC에 의해 디지털화하여 안테나를 통해 무선 전송하였다. 내부 디지털 모듈에 의해 10bit 데이터와 16bit 주소를 결합시킴으로써, 추후 외부에서 데이터를 구분하고 복원할 수 있도록 구성하였다.

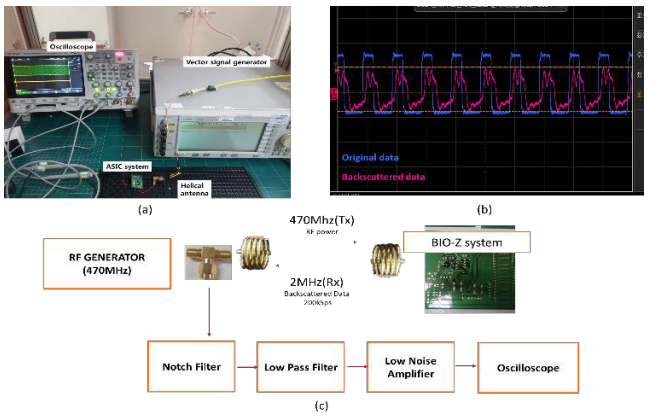


그림 5. (a) 무선 전송 시스템 실험 환경 (b) 원본 데이터 (파랑) 및 백스케터링에 의해 무선 전송된 데이터(분홍) (c) 백스케터링 실험 및 후처리 블록도.

470MHz 매칭 안테나에 의해 전체 시스템에 무선으로 전력이 전송되며, DC 1.2V의 안정적인 공급전압을 생성하여 시스템을 구동시킨다. 전력 공급과 동시에, 측정 후 디지털화된 데이터는 백스케터링 기법에 의해 외부로 전송된다. 백스케터링 데이터는 노치 필터 및 저역 통과 필터와 연결되어 470MHz 반송파 주파수를 제거 후 증폭되어 오실로스코프를 통해 측정되었다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(과기정통부)의 재원으로 한국연구재단 바이오.의료기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임 (2022M3E5E9016884).

칩 제조 및 EDA tool은 반도체 설계 교육센터 (IDEC)의 지원을 받았음.

5.참고 문헌

[1] A. I. Sunny, "Feasibility Experiments to Detect Skin Hydration Using a Bio-Impedance Sensor," presented at the 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2019.

[2] A. Ivorra *et al.*, "Minimally invasive silicon probe for electrical impedance measurements in small animals," (in eng), *Biosens Bioelectron,* vol. 19, no. 4, pp. 391-9, Dec 15 2003, doi: 10.1016/s0956-5663(03)00204-5.

[3] D. Hoare, A. Bussooa, S. Neale, N. Mirzai, and J. Mercer, "The Future of Cardiovascular Stents: Bioresorbable and Integrated Biosensor Technology," *Advanced Science -,* vol. 6, no. 20, p. 1900856, Oct 16 2019, doi: 10.1002/advs.201900856.

[4] A. Pashova, L. M. Work, and S. A. Nicklin, "The role of extracellular vesicles in neointima formation post vascular injury," *Cell Signal,* vol. 76, p. 109783, Dec 2020, doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109783.

[5] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues," *Physics in Medicine and Biology,* vol. 41, no. 11, pp. 2271-2293, 1996/11/01 1996, doi: 10.1088/0031-9155/41/11/003.

[6] J. M. Portillo-Anaya, P. Pérez, A. Olmo, G. Huertas, and A. Yúfera, "Evaluation of Implanted Stent Occlusion Status Based on Neointimal Tissue Bioimpedance Simulations," *Journal of Sensors,* vol. 2019, p. 7167186, 2019/12/05 2019, doi: 10.1155/2019/7167186.

난청인을 위한 유사환경잡음환경에 강한 자극패턴 기반의 보청기 피팅 알고리즘 연구

고형일[1], 나승대[2], 김명남[3*]

경북대학교 대학원 의용생체공학과[1], 경북대학교병원 의공학과[2],

경북대학교 의과대학 의공학교실[3]

A Study on Fitting Algorithm Based on Auditory Excitation Pattern Strong in Babble Noise Environment for Hearing Loss Patients

H.I. Koh[1], S.D. Na[2], and M.N. Kim[3*]

1 Department of Medical & Biological Engineering, Graduate School, Kyungpook National University

2 Department of Biomedical Engineering, Kyungpook National University Hospital

3 Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kyungpook National University

*kimmn@knu.ac.kr

Abstract

In the field of hearing rehabilitation, the commonly applied method for patients with hearing loss is wearing a hearing aid. The most important process in the overall hearing aid process is fitting, and it refers to providing a gain for each frequency band to a sound according to the impaired hearing ability of the hearing loss patient. However, there is a problem in that the performance of the fitting is poor in a babble noise environment that is easily experienced in daily life. In this work, we extract auditory excitation patterns, which are powerful speech features of noise environment, using equivalent rectangular bandwidth (ERB)-gamma tone filters, and based on this, we propose a method to improve speech intelligibility in noise environments by adjusting detailed gain values (Fined Gain Control Algorithm). For objective evaluation of the proposed method, the experiment was conducted by changing the intensity of noise, and the results were compared using various evaluation index.

1.연구 배경

난청이란 유전적인 원인이나 여러 환경적인 원인으로 인해 청각 기관에 손상이 발생해 말이나 소리를 제대로 듣기 못하는 질환을 말한다. 현재 건강보험심사평가원에 따르면, 난청환자의 수는 연령을 가리지 않고 증가하고 있는 추세이며, 디지털 음성 기기의 무분별한 사용으로 인해 더욱 더 악화될 전망이다. 이에 따라 난청 환자의 청력 회복을 보조하는 청각 재활 분야의 중요성이 부각되고 있으며, 그 중에서도 가장 보편적으로 사용되는 방법인 보청기 피팅에 대한 관심이 증대되고 있다. 피팅(Fitting)이란 난청인의 주파수 별 청력 역치(Threshold)를 기반으로 소리에 적절한 이득 값을 옥타브(Octave) 단위의 대역(Band)별로 제공하는 방법을 말하며, 보청기 착용자의 만족도 향상을 FIG6, DSL(Desired Sensation Level), 그리고 NAL-NL1, 2(National Acoustic Lab-Nonlinear Fitting Procedure)와 같은 알고리즘들이 개발되었다[1]. 이러한 알고리즘들은 잡음이 없는 환경에서는 어느 정도 뛰어난 성능을 보였지만, 잡음이 존재하는 환경에서는 음성 명료도가 감소하는 문제점이 존재한다. 이러한 문제는 전반적인 음량의 강도(Density of Loudness) 조절에만 집중하는 기존 알고리즘의 한계점이 원인이며, 최근에는 음성이 가지고 있는 고유한 특징 벡터(MFCC, Pitch, Formant 등)들을 활용해 잡음환경에서 음성을 강조해주기 위한 시도들이 이루어지고 있다.

본 연구에서는 보청기 피팅의 잡음환경 성능 개선을 목적으로 인간의 청각 인지 과정을 반영한 ERB-rate의 피팅 방식을 제안하였다. 제안한 피팅 알고리즘의 이득 조절은 잡음에 강인한 음성 특징인 청각 자극 패턴을 기반으로 음성의 특성과 명료도를 향상하는 세부 이득 값과 전반적인 음량을 맞춰주는 기존 알고리즘 이득 값을 결합한 형식으로 이루어진다. 또한, 제안한 알고리즘의 객관적인 성능 평가를 위해 잡음의 종류와 세기를 바꿔가면서 국제적으로 검증된 다양한 평가 지표로 출력된 신호의 명료도를 분석하였다.

2.연구 방법

칵테일 파티 효과로 대표되는 잡음환경에서 음성 신호와 잡음을 분리하고 중요한 음성 신호만 청취하는 능력은 인간의 말초 청각 시스템에서 가장 핵심적인 부분이며, 이를 해석하기 위해선 내이(Inner Ear)에 존재하는 기저막(Basilar Membrane)의 물리적 특성을 이해하는 것이 중요하다. 기저막은 기저부(Base)에서 고주파 대역, 첨부(Apex)에서 저주파 대역의 소리에 민감하게 반응하도록 설계되어 있으며, 이렇게 주파수에 따라 해석하는 위치가 정해져 있는 정보 전달 구조를 주파수 특이성(Tonotopicity)이라고 한다. ERB는 이러한 주파수 특성을 특정 주파수 대역의 신호를 소거시킨 대역소거잡음(Notched Band Noise)을 활용하여 수학적으로 모델링한 것을 의미한다. 청각 자극 패턴은 추정된 ERB를 기반으로 음성 자극에 대한 반응 레벨을 주파수별로 정량화한 특징 벡터를 의미하며, 잡음과 음성을 구별하는 단순하면서도 강력한 단서로 평가되고 있다[2]. 인간의 감각은 변화에 민감하다는 점을 볼 때 청각 자극 패턴의 시간적 대비가 음성의 인지 과정에 중요한 역할을 한다고 판단할 수 있으며, 이를 고려해 음성의 스펙트럼 값을 조절하면 잡음의 영향의 최소화할 수 있다.

따라서, 본 논문에서는 청각 자극 패턴의 시간에 따른 변화를 인간의 심리 음향적 척도로 하여 시간-주파수 영역의 스펙트럼 조절을 통해 피팅된 신호의 명료도를 향상하고자 하였다.

그림 1은 제안한 알고리즘의 블록 다이어그램을 나타낸다.

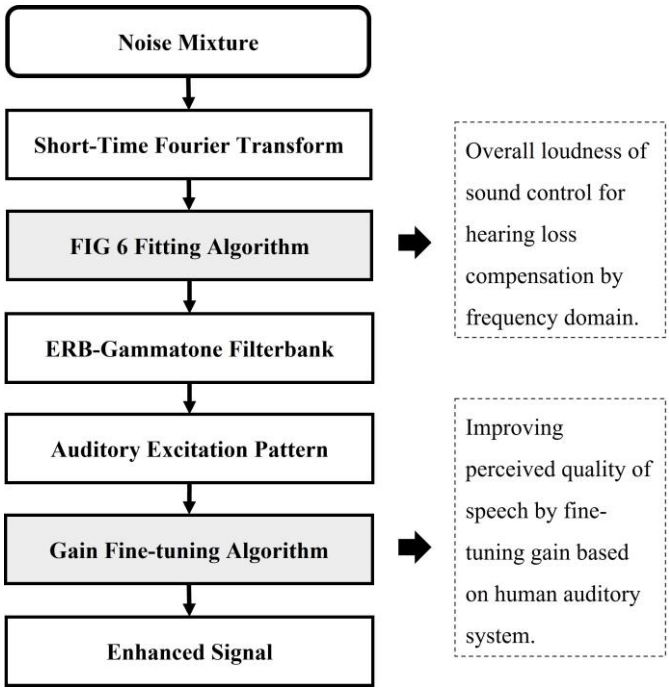


그림 1. 제안한 알고리즘의 블록 다이어그램

그림 1과 같이 입력된 잡음 혼합 신호는 먼저 STFT(Short Time Fourier Transform)에 따라 프레임 별로 주파수 분해가 이뤄지고, 알려진 FIG6 공식에 따라 난청 환자에게 적절한 크기로 증폭된다. 증폭된 신호는 인간의 주관적인 인지 능력이 반영된 ERB-감마톤 필터를 거치면서, 청각 신경 분석과정에서 잡음과 음성을 구분하는 중요 단서인 자극 패턴 특징 벡터를 추출하게 된다. 추출된 음성 자극 패턴의 시간 프레임 별 대비가 약할수록 잡음환경에 취약하기 때문에, 미세 이득 조절 알고리즘은 자극 패턴의 대비를 향상시키기 위한 이득 값을 ERB 대역별로 결정한다.

수식 (1)은 영상의 대비 강조에 사용되는 가우스 차이(DoG, Difference of Gaussian) 함수를 활용해, 음성 자극 패턴의 대비도 향상을 위한 각 프레임 별 이득 값을 구하는 과정을 나타내고 있다.

$$Gain_n(f) = Pattern - Differnce_n(f) * DoG(f) \quad (1)$$
$$cf.)\ Pattern - Differnce_n = Pattern_n - Pattern_{n-1}$$

여기서 n은 신호의 프레임 번호를 나타내며, DoG는 가우스 차이 함수, *는 합성곱 연산을 나타낸다.

그러나 잡음에서 음성으로 또는 음성에서 잡음으로 변화하는 구간에서, 이러한 이득 결정 방법은 알고리즘의 성능을 떨어뜨리는 요인이 될 수 있다. 이러한 왜곡을 방지하기 위해 최종적인 이득(Fine-tuned Gain)은 프레임 별로 가중치를 두고 이를 평균화하는 방식으로 결정되며, 다음 식 (2)과 같이 정의된다.

$$Fine - Tuned\ \ Gain_n(f) = \sum_{i=0}^{k} w^k Gain_{n-k} \,/\, \sum_{i=0}^{k} w^k \quad (2)$$

여기서 k는 이득을 결정하기 위해 고려할 인접 프레임의 범위를 결정하고, w는 가중치를 나타낸다. 실험에 사용한 난청자의 청력 역치 정보는 NHANES(National Health and Nutrition Examination Survey)에서 가져왔으며, 각 파라미터들은 STFT의 프레임 중첩을 고려해 적절한 값으로 사용되었다.

제안한 알고리즘의 객관적 성능을 평가하기 위해 STOI(Short-Time Objective Intelligibility)와 ESTOI(Extended STOI)를 평가 지표로 사용하였으며, 음성유사잡음의 세기에 대한 성능차를 다각도로 분석하기 위해 음성과 잡음의 에너지 비율(SNR: Signal to Noise Ratio)을 -30dB에서 10dB로 변경해가면서 실험을 진행했다.

3. 연구 결과

그림 2는 음성유사잡음환경에서 기존 FIG6와 제안한 알고리즘의 실험 결과를 그래프로 나타내고 있다.

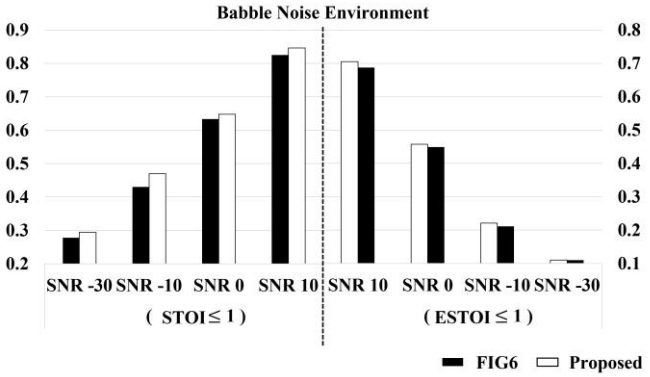


그림 2. 음성유사잡음 환경에서 기존 방법과 제안한 방법으로 피팅된 신호들의 명료도 측정 결과

그림 2와 같이 여러 잡음 조건에서도 제안한 피팅 알고리즘이 FIG6보다 전반적으로 뛰어난 성능을 보이는 것을 확인했다. STOI에서 평균적으로 약 5퍼센트의 성능 향상을 보였으며, ESTOI에서는 약 2.2퍼센트의 성능 향상을 확인하였다. 결과적으로 ESTOI 보다 STOI 값에서 두드러진 차이를 보였으며, 잡음의 세기가 강할수록(-30dB 이상) 큰 효능을 보지 못하는 경향을 보였다.

본 연구에서는 보청기 피팅의 잡음환경 성능 개선을 목적으로 잡음에 강인한 음성 특징인 청각 자극 패턴을 활용한 세부 이득 조절 알고리즘과 기존 알고리즘을 결합한 피팅 방법을 제안하였고, 객관적이고 다양한 평가 지표를 이용해 제안한 방법이 잡음이 적당히 있는 환경에서 음성의 명료도를 효과적으로 향상시킴을 확인하였다.

4. Acknowledgements

This study was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIP) (No. NRF-2022R1A2C2009716).

5.참고 문헌

[1] S. Rajkumar, S. Muttan, V. Jaya, and S.S. Vignesh, “Comparative Analysis of Different Prescriptive Formulae Used in the Evaluation of Real Ear Insertion Gain for Digital Hearing Aids,” Universal Journal of Biomedical Engineering, Vol. 1, No. 2, pp. 32-41, 2013.

[2] Brian C. J. Moore, “Basic auditory processes involved in the analysis of speech sounds,” Philosophical Transactions of the Royal Society B, Vol. 363, No. 1493, pp. 947-963, 2007.

P-179

동물 모델의 통증 관찰을 위한 열자극형 통증 측정 장치

김태훈[1] , 이충호[2] , 이현민[3] , 안진웅[1,2,*]

대구경북과학기술원

Thermal-based Pain Measurement Device for Animal Pain Model

Taehun Kim[1], Chungho Lee[2] , Hyunmin Lee[3] , Jinung An[1,2,*]

[1]Interdisciplinary Studies, Daegu Gyeongbuk Insititute of Science & Technology, Republic of Korea

[2]Division of Intelligent Robot, Daegu Gyeongbuk Insititute of Science & Technology, Republic of Korea

[3]Undergraduate Studies, Daegu Gyeongbuk Insititute of Science & Technology, Republic of Korea

[*]Correspondence

t.kim@dgist.ac.kr, filomaq@dgist.ac.kr, chaos7ds@dgist.ac.kr, robot@dgist.ac.kr[*]

Abstract

The animal pain model provides a basis for understanding pain mechanisms. The Von Frey test checks reactions such as avoiding or flinching by stabbing a rodent's foot vertically on a mesh-shaped wire net with the Von Frey filament. This method is related to mechanical pain. The Hargreaves test also measures temperature-related pain. The Hargreaves test checks the rodent's reaction time and response to thermal stimulation. Von Frey test and Hargreaves test measure the reaction time depending on the intensity of the stimulus as a result of the behavioral experiment. Our study's purpose is to make a device specifically designed to observe brain neural activity in rodents during thermal stimulation. This device allows experimenters to freely set and control temperature stimulation patterns and observe rodents' behavior, such as movement paths and facial expressions, through external devices (cameras, etc.).

1. 연구 배경

통증의 메커니즘의 이해는 효과적인 통증 치료의 방향성을 설정할 수 있는 매우 중요한 연구분야이다. 하지만 윤리적인 문제로 실제 사람으로 통증에 대한 임상실험을 진행하는 것은 어렵다. 따라서 동물 통증 모델에 대한 전임상은 통증 기전을 이해하는 데 매우 중요하다. 동물 대상 통증 실험에서는 주로 Von Frey Filament를 활용하는데, 기본 판에 수직으로 고정된 미세한 침 형태이다. 바닥이 철망으로 이루어진 케이스 안에 동물이 갇혀 있고, Von Frey Filament가 좌굴(buckling)이 발생할 때까지 소동물의 피부 수용장에 물리적 힘을 가하는 방식으로 감각 입력의 메커니즘을 연구하는 테스트이다[1]. 하지만 이 방법은 사람이 직접 필라멘트로 찌르는 것이기 때문에, 수동적이며 정확하지 않다. Havgreaves test 역시 열 기반 통증으로 설치류에 대한 통증 반응 행동을 관찰하기 위한 방법으로, 통증 민감화 또는 신경 손상 및 재생에 따른 열 통증 반응의 회복과 관련된 실험에 사용되어 왔다[2]. Von Frey 와 Havgreaves test 같이 통증 반응 행동 분석(이동, 반응 시간 등)을 목적으로 하는 방법과 다양한 통증 자극 패턴에 따른 온도 식별 능력이나 통증 역치 및 통증 한계 등을 측정하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 넓은 온도 자극 범위 (0°C~50°C)가 가능하고 다양한 온도 자극 패턴의 제시가 가능한 조작이 간편하고 제어 성능이 좋은 동물용 열자극형 통증 측정 장치를 설계 및 제작하고자 한다.

2.연구 방법

그림 1과 그림 2는 각각 온도 제어 과정의 모식도와 동물용 열자극 기반 통증 측정 장치 도식도이다. 온도 조절 알고리즘으로부터 전력 공급 장치의 전원을 얼마만큼 공급할지를 PWM 수치와 전류 방향을 결정하고, 이 값들을 시리얼 통신으로 아두이노 보드를 거쳐 모터 드라이버에

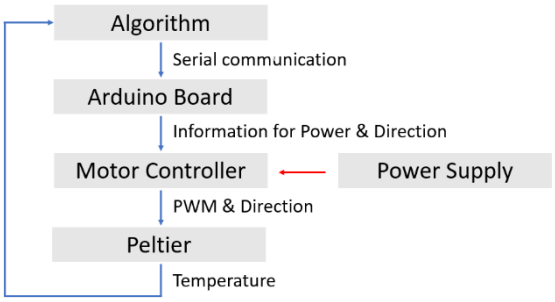


그림 1. 온도 제어 과정

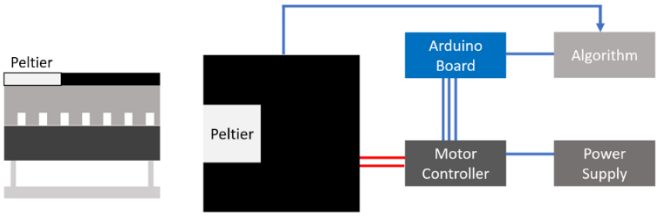


그림 2. 동물용 열기반 통증 측정 장치 도식도

전송한다. 모터 드라이버가 전력 공급 장치의 PWM과 전류방향을 제어하여 열전소자(Peltier) 의 온도를 제어한다. 열전소자에 부착된 온도 센서를 통해 변화하는 온도를 다시 온도 조절 알고리즘으로 전달한다.

온도 조절 알고리즘은 PWM 수치와 실제 온도와의 관계를 설정하고 실험자가 원하는 온도에 정확하게 도달하여 실험 수행을 가능하게 한다. 따라서 실험 전에 PWM 수치와 온도사이의 수치관계를 조절할 기능이

필요하다. 보정(Calibration) 기능은 사전에 여러 PWM 값들로 구성시킨 예측 모델에 따라 PWM을 조정하고 그에 해당하는 온도값이 얼마인지를 파악하여, PWM과 실제 온도 사이의 값을 추측하는 기능이다. 즉, "Calibration 기능을 통해 PWM을 얼마만큼 주었을 때, 온도가 몇도일 것이다"를 파악할 수 있고, 이 수치관계를 기반으로 실험자가 원하는 온도함수를 기입했을 때, 그에 맞게 온도가 조정될 수 있다.

그림 3에 나타낸 바와 같이 펠티어의 온도변화로 생기는 열에너지가 효율적으로 방출될 수 있도록 방열판의 크기를 충분히 크게 하여, 펠티어의 온도로 방열판의 온도가 상승되어, 역으로 방열판의 온도변화가 펠티어에 영향을 주지않도록 하였다. 또한 방열판의 크기뿐만아니라 방열판 아래에 팬을 부착하여 열방출을 원할하게 할 수 있도록 설계하였다.

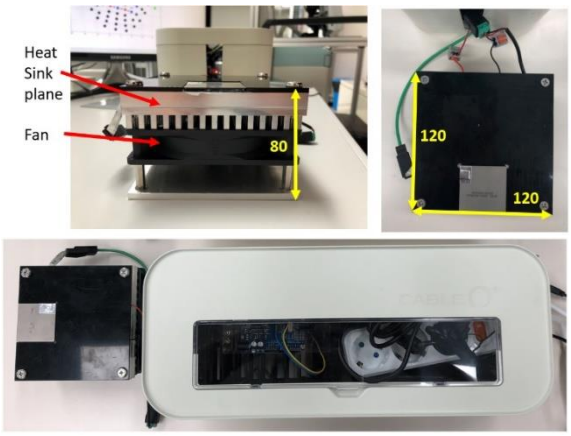


그림 3. 완성된 동물용 열자극형 통증 측정 장치

3. 연구 결과

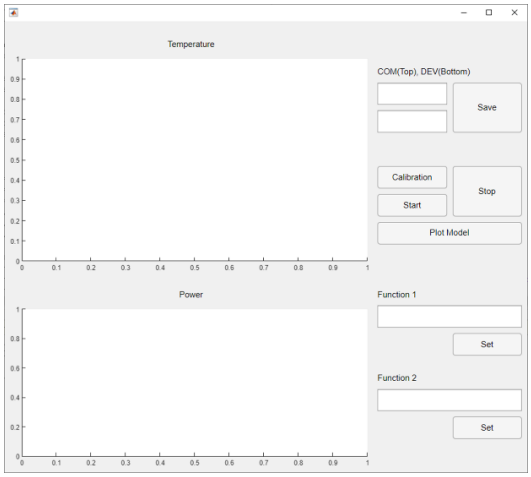


그림 4. 메인 인터페이스

그림 4는 메인 인터페이스 환경으로 상단은 온도를, 하단은 PWM 즉, 전력을 확인 할 수 있다. PWM의 크기와 방향에 따라 +,- 를 오고 가며, 시리얼 통신으로 전달받은 방향과 크기를 실시간으로 보여주며, 그에 따른 온도변화를 상단에서 보여준다.

그림 5는 Calibration 이후 fitting된 예측모델을 보여준다.

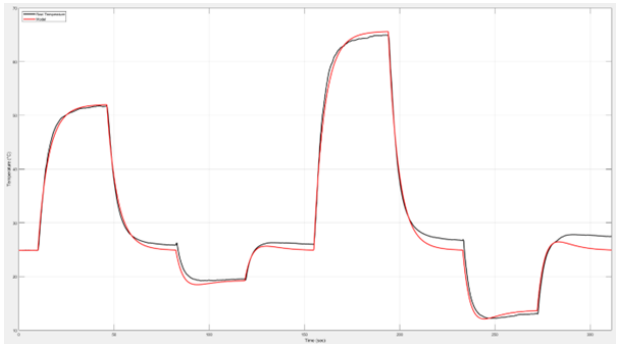


그림 5. 사전에 설정한 PWM 수치에 따른 온도파악

미리 세팅한 PWM값들로 측정되는 온도값들을 파악하고, 이를 기반으로 실험자가 원하는 온도에 도달하도록 조절할 PWM의 수치와 방향을 구한다.

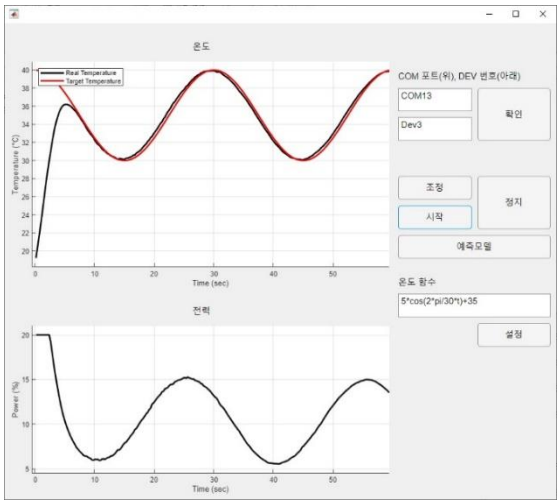


그림 6. 입력한 온도함수에 따라 온도를 제어

그림 6은 실험자가 입력한 온도함수 $5\cos\left(\frac{2\pi}{30}t\right)+35$ 를 제어하는 예시이다. 온도함수에서 제공하는 변수는 시간 t (초) 이며, 상수 c는 온도함수 설정 버튼을 누리기 전의 최근 온도 값을 의미한다.

4. 결론 및 토의

소동물 모델의 통증 관찰을 위한 열자극형 통증 측정 장치를 설계 및 제작 후 실험을 통해 성능을 확인했다. 소동물의 대뇌 신경 활동 측정을 위한 실험 셋업을 구축하고 이 장치를 결합해 실험을 진행할 계획이다.

5. Acknowledgements

본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 실험실특화형 창업선도대학육성사업의 지원을 받아 수행되었습니다..

6. 참고 문헌

[1]. Graham M, Jennifer R, James L, "Paw withdrawal threshold in the von Frey hair test is influenced by the surface on which the rat stands.", Journal of Neuroscience Methods 87 (1999) p185-193

[2]. Menghon Cheah, James W, Melissa R, "Assessment of Thermal Pain Sensation in Rats and Mice Using the Hargreaves Test.", bio-protocol Vol 7, Iss 16, Aus 20, 2017

P-180

VR면접 기반 사회적 스트레스에 의한 다중 생체신호지표 변화

김훈겸[1], 송솔웅[1], 김채연[2], 장동표[1*]

한양대학교 생체공학과[1]

한양대학교 전자공학과[2]

Multimodal analysis of biosignal characteristics in response to social stress during a virtual reality interview

Hun-gyeom Kim[1], Solwoong Song[1], Chaeyeon Kim[2], Dong Pyo Jang[1*]

Dept. of Biomedical Eng., Hanyang University, Seoul, Korea [1]

Dept. of Electronic Eng., Hanyang University, Seoul, Korea [2]

*dongpjang@gmail.com

Abstract

Stress is a transformation that occurs when our body's mental and physical stability and equilibrium are threatened. When appropriately present, such stress can be a driving force in life, but when it persists over an extended period of time, it can create a variety of bodily illnesses. In attempt to detect or measure stress, there have been a large number of studies examining changes in biosignals that occur during stress. However, there have been relatively few studies that comprehensively notice changes in multiple biosignals owing to stress, hence the purpose of this work is to observe several biomarkers in relation to social stress. The experimental protocol consists mostly of a rest phase(Relaxation, Rest), a stressful interview session(Session1, 2), and a recovery period(Recovery). The periods were compared. As a result, it was confirmed that the values of the stress visual analogue scale(VAS), EEG alpha/beta ratio, heart rate(HR), and galvanic skin response(tonic component) differed significantly between the session and rest sections.

1. 연구 배경

스트레스는 우리 몸의 정신적, 신체적 안정과 균형을 깨뜨리는 자극에 대하여 몸이 항상성과 안정성을 유지하려는 변화이다[1]. 이러한 스트레스는 우리의 삶에 있어서 원동력이 될 수도 있지만, 장기간 지속될 경우에는 건강을 해칠 수 있으며, 특히 심혈관계 질병을 야기하는 원인이 될 수 있다[2-4]. 이러한 이유로 스트레스 측정 및 정량화를 위한 많은 연구들이 이루어져왔다[5].

스트레스를 평가하는데 주로 사용하는 방법 중 하나는 설문지를 통해 평가하거나[6], Visual analogue scale(VAS)을 이용하는 방법이 있다[7]. 그렇지만 이러한 방법들은 각 개인마다 주관적인 생각을 바탕으로 하므로, 객관성이 다소 떨어질 수 있는 단점이 있다. 그래서 또 다른 기존의 연구들은 이를 보완하기 위해 하나의 생체 신호로부터 스트레스를 정량화 시키기 위한 시도들이 있었다. 예를 들어, 심전도에서 Heart rate variability(HRV)를 주로 보거나[8-11], Galvanic skin response(GSR)를 이용하거나[12] 또는 Electroencephalography(EEG)를 통한 연구들이 있다[13-14]. 그러나, 스트레스를 받음에 따른 여러 생체 신호들의 변화들을 종합적으로 확인한 연구들은 많지 않다.

따라서, 본 연구에서는 사회적 스트레스를 주는 실험을 진행하였고, 동시에 ECG, GSR, EEG를 측정하여 스트레스 상황에서의 변화를 살펴보고자 하였다.

2.연구 방법

A. Subject

건강한 20대 정상인 30명 (남자 16명, 여자 14명, 나이: 23.63 ± 3.03)을 대상으로 실시하였다. 실험에 참여한 연구대상자는 실험 하루 전 음주, 흡연, 카페인 섭취를 제한했으며, 심혈관 질환이 있는 사람은 실험에서 제외하였다.

본 연구 프로토콜은 한양대학교 기관 생명 윤리 위원회(IRB: HYUIRB-202201-016)에서 검토 및 승인 받았으며, 실험에 참여한 모든 연구대상자에게 본 연구에 참여한다는 자발적인 동의를 얻은 후 진행했다.

B. Experiment design

연구대상자는 편안한 의자에 앉아 실험을 수행하였다. 앉은 상태에서 연구 대상자는 ECG 측정용 Ag/AgCl 전극(Kendall 100 series foam electrodes, Cardinal health)을 가슴(Right Arm)과 복부(Left Leg)에 부착하였고, EEG 측정 장비는 오른쪽 귀 뒤쪽(Behind the ear, BTE)에 부착하여 진행되었다.

생체 신호 측정 장비는 ECG(ECG100C, Biopac System Inc, USA 와 GSR(GSR100C, Biopac System Inc, USA)은 Biopac회사 장비를 통해 측정된 신호를 모니터링 하였고, EEG는 BTE-based device(UNIST)를 이용하여 측정 및 모니터링 하였다.

실험 프로토콜은 그림 1A과 같이, 프로토콜 초기 휴식 상태(Relaxation, Rest)는 30분으로 구성하였고 사회적 스트레스를 주기 위하여 VR면접을 Session 1, 2로 합쳐서 약 30분간 진행한 후에 마지막으로 회복기간(Recovery) 20분을 추가하여 총 약 90분으로 구성하였다. 휴식 상태(Relaxation, Rest)와 회복기간(Recovery)에는 연구대상자가 VR장비(㈜민트팟)를 통해 잔잔한 자연 풍경을 시청하도록 하였다. VR면접을 보는 Session구간에서는 '면접의 신(㈜민트팟)' 프로그램으로 가상모의면접을 진행하였다. 각 Session별로 질문은 10개 문항으로 이루어졌으며, 각 Session 시작 전후로 stress visual analogue scale(VAS) 설문을 작성하였다. 또한 생체신호측정 장비는 프로토콜 진행과 동시에 기록되었다.

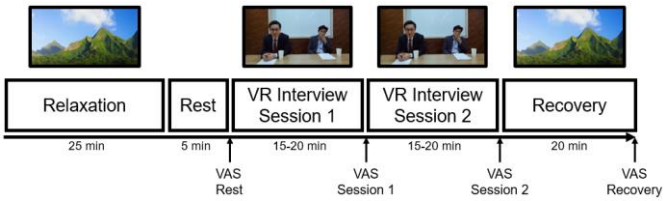


그림 1 실험 프로토콜.

C. Data acquisition

ECG 신호는 연구대상자의 신체에 부착된 ECG 측정용 전극으로부터 취득하였다. ECG, GSR은 Biopac(Biopac, USA)를 이용해 기록하였으며, 컴퓨터와 연결해 실시간으로 신호를 기록하였다. 두 신호 다 Sampling rate는 2000Hz이며, ECG의 경우는 두 채널(Einthoven Ⅰ, Einthoven Ⅱ)로 측정되었고, GSR의 경우엔 GSR100C 모듈과 SS57LA(EDA lead set, Biopac Inc)을 통해 측정을 진행하였다.

D. Processing data

측정된 생체신호 데이터 처리는 MATLAB(MATLAB, USA)을 이용하여 수행하였다. ECG신호에서 R peak 검출하여 RRI(R-R interval)를 계산하였다. 심박수(Heart rate, HR)는 1분간 측정한 횟수를 측정하는 것이지만, 연속적인 HR을 산출하기 위해 각 RRI를 60으로 나누었다. 이렇게 산출된 HR을 사용하여 휴식구간(Rest), VR면접 구간(Session), 휴식구간(Recovery) 심장박동 변화를 비교 분석하였다.

GSR의 경우에는 MATLAB toolbox 중 하나인 Ledalab software를 이용하여 구간 별 tonic component를 뽑아내어 각 구간별 평균을 구하여 비교하였다.

EEG의 경우에는 noise성분의 영향을 줄이고자, 각 주파수 대역별 ratio를 보았고, 그 중 alpha(8 – 13Hz), beta(13 – 30 Hz)에서 뚜렷한 차이를 보였다. 이후 각 지표들은 구간 별 평균을 내어 Rest대비 paired t-test 통계분석을 수행하였다.

3. 연구 결과

그림 2와 같이, stress visual analogue scale을 보면 Rest 구간에서 score가 1.4 ± 1.3 비해, Session1, 2 구간에서는 각각 5.4 ± 1.6, 5.8 ± 2.1로 증가하는 변화를 볼 수 있었다. EEG의 경우에는 Rest 구간에서 alpha/beta ratio가 1.1 ± 0.8인 것에 비하여, Session1, 2에서는 각각 0.52 ± 0.3, 0.6 ± 0.3으로 감소하는 것을 볼 수 있다. 평균 HR 변화는 Rest에서 73.6 ± 7.7 bpm이며, Session 1, 2 각각은 82.5 ± 13.4, 79.2 ± 10.8로 Rest에 비해 증가하는 것을 확인할 수 있다. 마지막으로 GSR의 경우에는 Rest 5.3 ± 4.1에 비하여 Session 1, 2 각각은 11.3 ± 4.0, 11.0 ± 4.1로 증가한다. 4가지 지표 모두 Rest에 비해서는 Session 1, 2에서 통계적(paired t-test, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.005$)으로 유의미한 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

3. 토의

일단, VR 면접 구간(Session1, 2)에서 stress VAS가 전/후에 비해서 분명한 증가를 보이는 것으로 보아 VR모의면접을 통해 스트레스가 유발된 것을 확인할 수 있었다.

그리고 각 생체 신호의 변화결과에서 스트레스에 대한 반응 또한 session구간에서 여러 생체 신호에서 유의미한 차이가 있음을 확인할 수 있었다. 추후 이러한 종합적인 생체신호 지표는 딥러닝을 이용하여 stress estimation 등 활용 가능성을 시사하는 바이다.

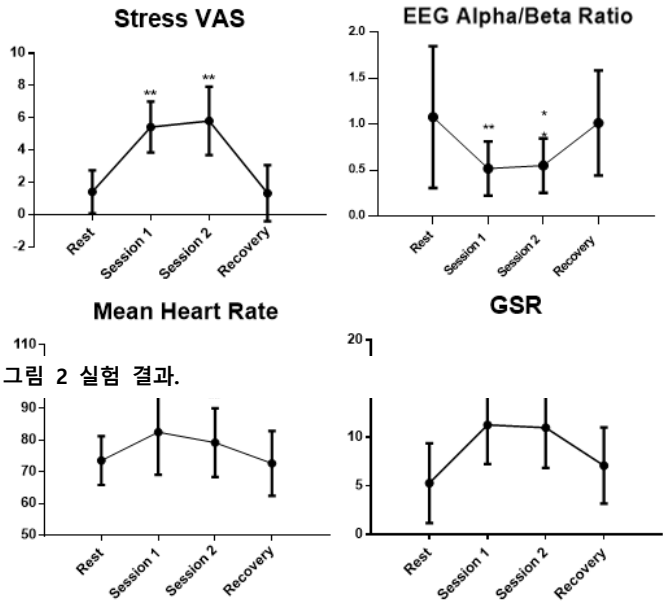


그림 2 실험 결과.

4. Acknowledgements

본 연구는 '가상현실기반 모의면접을 통한 스트레스관련 뇌기능 생체신호지표에 대한 연구' (HYU-2021-224)의 지원을 받고 있습니다.

5.참고 문헌

[1] Selye, H., "The stress of life", New York, McGraw-Hill, 1976.
[2] Sajal Das et al., "Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health," Current atherosclerosis reports, pp.111-118, 2006
[3] Heikki V. Huikuri., "Heart rate dynamics and vulnerability to ventricular tachyarrhythmias", Annals of medicine, 29:4, pp.324-325, 1997
[4] Michael A. Brodsky et al., "Ventricular tachyarrhythmia associated with psychological stress", Brief reports, vol.257, no. 15, 1987
[5] I. Ladakis et al,. "Overview of biosignal analysis methods for the assessment of stress," Emerging science journal, vol. 5, 2021
[6] S. Levenstein et al,. "Development of the perceived stress questionnaire: a new tool for psychosomatic research," Journal of psychosomatic research, vol. 37, No. 1, pp. 19-32, 1993
[7] Srithunyarat, Thanikul, et al. "Catestatin, vasostatin, cortisol, and visual analog scale scoring for stress assessment in healthy dogs." Research in veterinary science 117 (2018): 74-80.
[8] R. Castaldo et al,. "Acute mental stress assessment via short term HRV analysis in healthy adults: a systematic review with meta-analysis," Biomedical signal processing and control, pp.370-377, 2015
[9] P. Karthikeyan et al,. "Detection of human stress using short-term ECG and HRV signals," Journal of mechanics in medicine and biology, 2013
[10] Nermine Munla et al,. "Driver stress level detection using HRV analysis," International conference on advances in biomedical engineering, 2015
[11] J. Taelman et al,. "Influence of mental stress on heart rate and heart rate variability," IFMBE, vol. 22, pp.1366-1369, 2008
[12] Jorn Bakker et al,. "What's your current stress level? Detection of stress patterns from GSR sensor data, International conference on data mining workshops, 2011
[13] Subhani, Ahmad Rauf, Likun Xia, and Aamir Saeed Malik. "EEG signals to measure mental stress." 2nd International Conference on Behavioral, Cognitive and Psychological Sciences. Maldives, 2011.
[14] Al-Shargie, F. M., et al. "Mental stress quantification using EEG signals." International conference for innovation in biomedical engineering and life sciences. Springer, Singapore, 2015.

P-181

장기간 안정적인 뇌파 측정을 위한 전도성 있고 부드러운 합성물 자체 점착 전극

진정이, 김서현, 유혜지, 이승민*
국민대학교 전자공학과

Self-adhesive electrodes with conductive and soft composite for long-term stable electroencephalogram measurement

Jeong E Jin, Seohyeon Kim, Hyeji Yu and Seung Min Lee*
School of Electrical Engineering, Kookmin University, Seoul 02707, South Korea
* smlee27@kookmin.ac.kr

Abstract

Monitoring bio-signal in daily life is important to prevent diseases and improve quality of life. However, reliable measurement of bio-signal in long-term is a challenging. So, electrodes should have low noise, low motion artifact, high conductivity and self-adhesive. This study is about composite of adhesive polydimethylsiloxane (aPDMS) with carbon nanotubes (CNT) by adopting methyl-terminated PDMS (MEP) to disperse CNT equally. It has enough to adhere to the skin, high electrical conductivity, and biocompatibility. Therefore, it can measure high signal quality of bio-signal likes Electroencephalogram (EEG) stable for long term.

1. 연구 배경

일상 생활 중 뇌파의 변화를 실시간으로 모니터링 할 수 있다면 사용자의 질병뿐 만 아니라 현재 몸의 상태를 예측하여 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 하지만 현재 대부분의 뇌파 측정 기기는 많은 캡 전극을 두피에 부착하고 기기와 전극을 연결하기 위해 많은 선이 연결되는 방식이다. 따라서 착용감이 불편하고 유선으로 측정되기 때문에 일상생활 내내 착용하기 어렵다. 또한, 장기간 뇌파 측정을 위해 간소화된 측정 대부분 건식 전극을 사용하며 이는 접촉 임피던스가 높아 잡음과 동잡음의 영향이 증가하여 신호의 질이 감소한다. 그리고 피부에 부착하기에 추가적인 도구를 사용해야 하며 이는 장기간 사용시 피부의 고통을 야기할 수 있는 가능성이 있다. 따라서 뇌파를 사용자에게 착용감 및 피부에 불편함을 주지 않고 높은 품질의 신호로 장기간 동안 안정적으로 측정할 수 있도록 하는 방법에 대해 연구가 필요하다.

전극은 잡음이 적고 동잡음의 영향을 줄여 신호의 품질을 높일 수 있게 하기 위해 전극 자체가 피부의 움직임에 맞춰 변화할 수 있게 하여 피부와의 접촉 면적을 효과적으로 증가시켜야 한다. 즉, 전극은 전도성을 가지며 높은 점착성과 부드러운 특징을 가져야 한다는 것을 의미한다.

따라서 점착성을 가지는 adhesive polydimethylsiloxane (aPDMS)에 전도성을 향상시키기 위해 carbon nanotubes (CNT)를 혼합하여 복합 재료를 제작하였다 [1]. 그리고 복합체가 일정한 전도성을 나타낼 수 있도록 엉켜있는 형태의 CNT를 aPDMS 내에서 빠른 시간 내에 균일하게 분산시키기 위한 방법으로 methyl-terminated PDMS (MEP)을 사용하는 화학적 방법을 선택하였다 [2].

본 연구에서는 부드럽고 자가점착성이 있으며 전도성이 높아 안정적인 생체 신호 측정에 적합한 복합 재료를 제안하고 왼쪽 귀 뒤에 복합 재료로 제작한 전극을 부착하여 실시한 다양한 뇌파 실험 결과를 통해서 전극의 성능을 증명하였다.

2. 연구 방법

그림 1은 전도성과 자가점착성을 가지고 부드러운 복합 물질의 제조 공정을 보여주고 있다. CNT를 isopropyl-alcohol (IPA)와 섞은 후 (그림 2a) 높은 주파수에서 30분 미만 동안 초음파 처리를 진행한다 (그림 2b). CNT/IPA 용액에 MEP를 첨가하여 높은 주파수로 10분 동안 초음파 처리를 한다 (그림 2c). CNT/IPA/MEP 복합체에 aPDMS-A와 aPDMS-B를 각각 첨가한 후 10분 동안 초음파 처리를 하여 CNT/IPA/MEP/aPDMS-A와 CNT/IPA/MEP/aPDMS-B로 그림 2d와 같이 균질화 한다. 그 후 60 ℃로 설정한 hot plate에서 IPA를 천천히 기화시켜 CNT/MEP/aPDMS-A와 CNT/MEP/aPDMS-B를 형성시킨다 (그림 2e). 마지막으로 IPA가 기화된 두 복합체를 혼합한 후 진공 상태에서 기포를 제거한 후 80 ℃로 설정한 hot plate에서 CNT/aPDMS의 경화를 진행한다 (그림 2f).

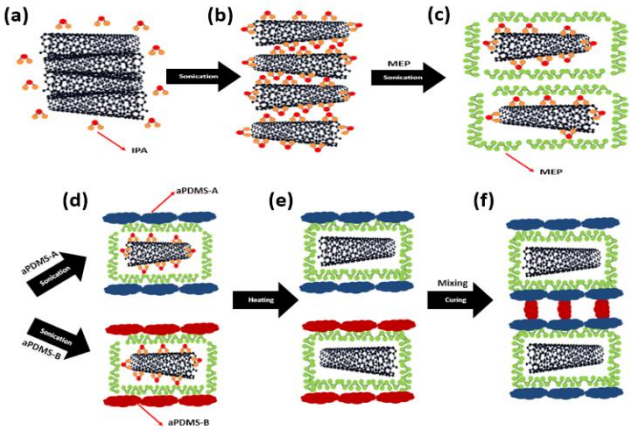
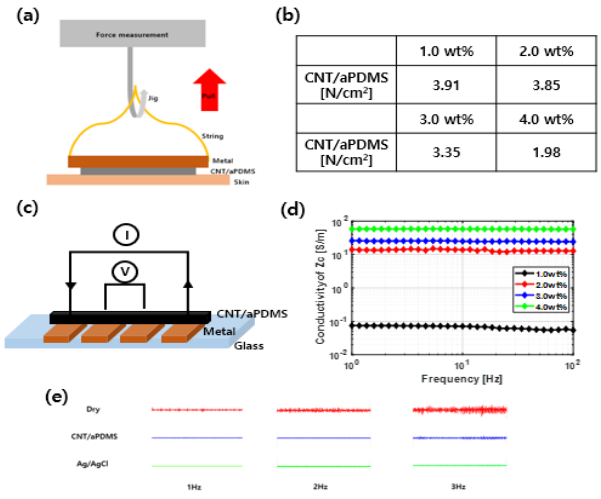


그림 1. CNT/aPDMS 제조 과정 순서도.

3. 연구 결과

그림 2a와 같이 피부 표면에 CNT/aPDMS를 부착하여 양 끝을 당겨 force meter를 이용하여 CNT/aPDMS의 피부 접착력을 측정하였다. 그림 2b와 같이 CNT의 농도가

높아질수록 점착력이 감소하며 1.0 wt%부터 3.0 wt%의 CNT/aPDMS는 3.0 N/cm^2 이상의 점착력을 가지므로 CNT/aPDMS는 높은 점착력을 가지고 있으며 이는 피부에 부착하여 사용하기에 충분한 점착력이라고 할 수 있다. 그림 2c처럼 four probe 방식을 통해 CNT/aPsDMS의 임피던스를 측정 할 수 있다. 측정한 임피던스를 역수화하여 CNT/aPDMMS의 전도도를 계산하였으며 그림 3d가 그 결과이다. 그림 3d에서 볼 수 있듯이 CNT의 양이 감소할수록 전도도가 낮아진다. 2.0 wt%부터 4.0 wt%의 CNT/aPDMS는 높은 전도도를 가지므로 생체 신호를 안정적으로 획득할 수 있다. 또한, CNT/aPDMS는 16 kPa의 낮은 영률을 가지고 있어 피부 주름 사이까지 침투하여 부착할 수 있다. 따라서 CNT/aPDMS의 접촉 임피던스가 감소하며 동잡음의 영향을 줄일 수 있다. 그림 3e와 같이 건식 전극과 Ag/AgCl 전극으로 측정한 동잡음와 비교했을 때 건식 전극보다 매우 작은 변화를 나타내며 Ag/AgCl과



(b)

	1.0 wt%	2.0 wt%
CNT/aPDMS [N/cm^2]	3.91	3.85
	3.0 wt%	4.0 wt%
CNT/aPDMS [N/cm^2]	3.35	1.98

그림 2. CNT/aPDMS (a)-(b) 피부 접착력 측정 방법 및 결과. (c)-(d) 임피던스 측정 방법 및 전도도 그래프. (e) 건식, Ag/AgCl 전극과 동잡음 결과.

비슷한 수준의 변화를 보인다. 즉, CNT/aPDMS는 높은 피부 접착력과 낮은 영률로 인하여 피부 주름 사이까지 침투하여 충분한 힘으로 부착할 수 있어 CNT/aPDMS의 동잡음이 Ag/AgCl 수준의 동잡음을 가진다.

그림 3은 CNT/aPDMS로 제작한 전극으로 측정한 다양한 뇌파 측정 실험의 결과들이다. 그림 3a는 N100 실험으로 불규칙적으로 발생하는 소리를 듣고 약 0.1 s 후에 음의 방향으로 뇌파가 peak를 가지는 결과를 나타낸다. 그림 3b는 눈을 일정 시간 동안 눈을 감고 뜨는 과정에서 변화하는 alpha 영역을 보여준다. 그림 3c는 오른쪽 손을 운동한 후 약 1 s초 후 peak를 가지는 beta 영역을 확인할 수 있다. 마지막으로 그림 3d는 실험 시 보여주는 영상에서 실험 전 외운 단어의 유무에 관하여 기억하는 과정에서 변화하는 Theta 영역을 나타낸다.

위 실험을 통해서 CNT/aPDMS로 제작한 전극은 뇌파 측정에 사용하기 적합한 것을 확인하였다. 이는 CNT/aPDMS가 높은 전도성을 가지며 낮은 동잡음의 영향과 낮은 접촉 임피던스로 인하여 작은 크기인 뇌파 신호를 측정하기에 어려움이 없다. 또한, 장기간 측정 시 피부에 악영향을 끼치는 의료용 젤을 사용하지 않고도 신호의 질이 보장된다. CNT/aPDMS는 생체 적합하고 부드러운 특징을

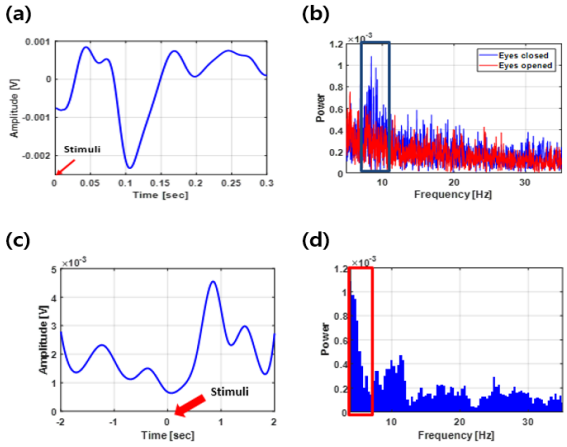


그림 3. 뇌파 측정 실험 결과.
(a) N100 (b) Alpha (c) Beta (d) Theta.

가지고 있어 장시간 생체 신호를 측정하고자 하는 다양한 웨어러블 디바이스에 적용하기에 적절하다.

4. Acknowledgements

이 논문은 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2021M3E5D2A01022396).

5.참고 문헌

[1] S. M. Lee, H. J. Byeon, J. H. Lee, D. H. Baek, K. H. Lee, J. S. Hong, and S. H. Lee. "Self-adhesive epidermal carbon nanotube electronics for tether-free long-term continuous recording of biosignals" *Scientific reports*, Vol 4, No. 6074, 2014

[2] J. H. Kim, J. Y. Hwang, H. R. Hwang, H. S. Kim, J. H. Lee, J. W. Seo, U. S. Shin and Lee, S. H. "Simple and cost-effective method of highly conductive and elastic carbon nanotube/polydimethylsiloxane composite for wearable electronics" *Scientific reports*, Vol 8, No. 1375, 2018

P-182

웹캠 영상 기반 얼굴 랜드마크 추출 알고리즘을 활용한 안면 분석 시스템

김현욱[1], 김은빈[2], 김수복[2], 이언석[1,2*]

순천향대학교 의료IT공학과[1], 순천향대학교 일반대학원 소프트웨어융합학과[2],

A facial analysis system using a face landmark extraction algorithm based on webcam images

Hyunwook Kim[1] , Eun bin Kim[2] , Subok Kim[2] and Onseok Lee[1,2*]

[1]Department of Medical IT Engineering, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, Republic of Korea

[2]Department of Software Convergence, Graduate School, Soonchunhyang University, Republic of Korea

[*]leeos@sch.ac.kr

Abstract

Patients who feel uncomfortable with facial movements should continuously visit specialized institutions for treatment, which is a burden in terms of time and cost. In addition, the diagnosis and evaluation of facial disorders are influenced by the proficiency and fatigue of clinicians and are mostly made by subjective judgment. Therefore, in this paper, we propose a system to analyze the distance difference between left and right facial movements using a face landmark extraction algorithm based on a webcam that is easily accessible at home. The system may flexibly set a criterion to be analyzed among 68 facial feature points. In addition, system analysis results can be expressed with objective figures and visual data so that users can understand and trust.

1. 연구 배경

오늘날 현대 사회에서 외모는 하나의 경쟁력으로 작용함에 따라 얼굴, 체형 관리 등 외적 이미지에 대한 관심이 증가하고 있다. 외적 이미지에서 얼굴은 인상을 좌우하는 중요한 요소가 되며, 얼굴형과 눈썹, 눈, 입과 같은 세부 요소들의 대칭과 균형은 개개인의 인상과 매력에 큰 영향을 미친다[1].

인간은 각자 고유의 얼굴 특징들을 가지고 있으며, 자연스러운 얼굴 움직임은 안면 근육과 신경 기능의 영향을 받는다. 하지만, 평소 잘못된 습관이나 안면 질환으로 인한 기능 문제의 발생은 정도에 따라 얼굴 변형과 부정확한 발음을 초래한다. 대부분 사람들은 일상 생활속에서 자신의 얼굴을 지켜보는 경우가 적기 때문에 안면에 나타나는 문제를 스스로 인지하는 것이 어렵다. 이에, 적절한 치료 시기를 놓치게 되어 상황을 악화시키는 경우가 발생하기도 한다. 또한, 환자가 안면 문제를 진단 및 치료하기 위해서는 지속적으로 전문기관에 방문해야 하기에 시간적 · 비용적 측면에서 부담이 될 수 있다[2].

현재 안면 문제에 대한 진단 및 평가는 본질적으로 주관적이며, 임상의의 숙련도에 따라 오진으로 이어지는 상황이 발생하기도 한다. 위와 같은 문제점들을 보완하기 위해, 측정이 간편하고 임상의가 결과를 분석하는 데 있어서, 정량적이고 신뢰할 수 있는 평가지표가 필요하다[3]. 이와 관련하여 다양한 연구가 이루어지고 있지만, 얼굴에 직접 마커를 부착해야 하는 불편함이 존재하거나, 안면 문제에 나타나는 다양한 증상들을 다루기에는 기준이 현저히 부족하다[4].

따라서, 본 논문에서는 가정에서 쉽게 접할 수 있는 웹캠을 기반으로 얼굴 랜드마크 추출 알고리즘을 활용하여 한글 발음과 표정에 따른 얼굴의 좌, 우측 거리 차이를 객관적인 수치 및 시각화한 데이터로 확인할 수 있는 안면 분석 시스템을 제안한다.

2. 연구 방법

실험 데이터 수집은 시스템의 정확성을 확인하기 위하여 두 그룹으로 나누어 진행하였다. 안면 문제가 없는 정상 그룹은 여자 8명, 남자 3명으로 총 11명(25.81세 ±2.55세)을 대상으로 진행하였으며, 그 중, 6명(23.8세 ±1.06세)은 미용 도구로 쓰이는 얼굴 전용 스티커 등을 이용해 부자연스러운 안면 움직임의 상태를 의도적으로 만들어 비정상 그룹으로써 추가실험을 진행하였다.

실험환경은 다음과 같다.

1. 사용자와 모니터 사이의 거리는 60cm로 고정한다.
2. 사용자 시선이 모니터의 위 지점으로부터 모니터 전체 높이의 3분의 1지점 사이에 위치하도록 한다.

피실험자는 이마가 보이도록 앞머리를 정리하고 안경을 착용하지 않은 상태에서 실험을 진행하며, 실시간 얼굴 영상은 HD20(FHD 1080P) 모델인 JOYTRON 화상 카메라를 이용해 입력 받았다. 해당 영상을 기반으로 Python 환경에서 Dlib 학습 모델을 이용해 얼굴 검출 및 68개의 얼굴 랜드마크 좌표 값을 추출하였다.

본 연구에서 제안하는 시스템은 입을 다문 상태, 한글 모음 'ㅏ[a]' , 'ㅣ[i]' , 'ㅗ[o]' 를 발음한 상태, 왼쪽 눈만 감은 상태, 양쪽 눈썹을 최대한 올린 상태, 총 6가지 단계로 진행한다[4][5]. 각 단계에 대한 안내는 시스템 내부에 표시되도록 하였다. 얼굴 랜드마크 좌표 값 데이터는 그림 1. 에서와 같이 피실험자의 코끝 점이 시스템에서 제공하는 십자선의 중심(기준점)과 정확하게 일치한 순간에 저장된다. 해당 데이터는 각 단계별로 10개씩 저장되며, 실험은 총 3회 진행하였다.

저장된 68개의 얼굴 랜드마크 데이터 중에서 그림 2. 와 같이 좌측과 우측, 총 8개의 지점을 기준으로 거리 차이를 분석하였다.

Dlib 모델로 추출된 얼굴 랜드마크 좌표 값들은 pixel 단위로 저장된다. 이에, 실험을 진행하기 전 피실험자들의 눈 가로길이, 코 가로길이, 입술 세로 길이에 대한 실제 측정값과 실험 후 추출된 좌표 값의 거리를 비교 분석하여 1 pixel 당 mm를 추정하는 정량화 과정을 진행하였다.

최종적으로 좌 · 우 얼굴 특징점 거리 차이 분석 결과는 사용자가 객관적이고 정량적인 수치 및 그래프로 확인할 수 있도록 하였다.

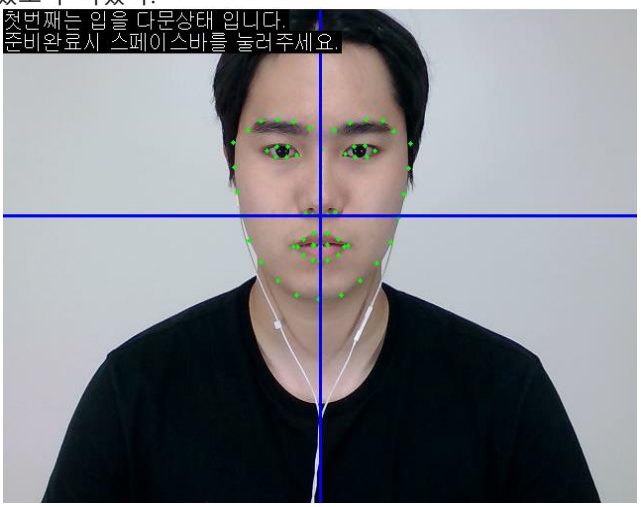


그림 1. 시스템 안내 및 코끝점과 십자선 중심 일치 시 데이터 저장

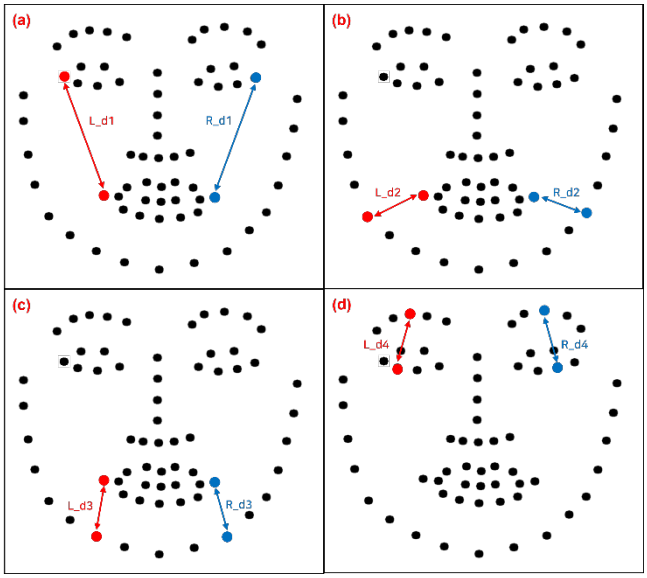


그림 2. 얼굴 움직임 거리 차이 분석 기준
(a) 눈 끝점과 입꼬리점 사이 거리 = d1, (b) 볼 끝점과 입꼬리점 사이 거리 = d2, (c) 아래턱점과 입꼬리점 사이 거리 = d3 , (d)눈 아래점과 눈썹 중앙점 사이 거리 = d4

3. 연구 결과

본 연구에서는 피실험자의 입력 영상에서 얼굴 랜드마크 좌표 값을 추출하여 발음 및 표정 변화에 대한 얼굴 좌측, 우측 부위의 거리 차이 분석값을 객관적인 수치 및 시각화 자료로 나타내는 방법을 제안한다. 좌표 값 정량화 과정을 통해 사용자와 모니터 사이의 거리가 60cm 기준, 1 pixel 당 평균 0.79mm(표준편차 0.069, 표준오차 0.012) 임을 추정할 수 있었다. 최종적으로 얼굴 특징점 간의 좌, 우 거리 차이 분석 결과는 그림 3. 과 같다.

안면 문제가 없는 정상 case에 속하는 피실험자의 경우 왼쪽 눈만 감은 상태를 제외하고 발음 및 표정 변화에 대해 얼굴 좌측과 우측 부위의 움직임의 차이가 거의 나타나지 않았다. 왼쪽 눈만 감은 동작에서는 d1, d4에서 오른쪽 부위의 거리가 약 6mm 더 긴 결과를 나타냈다. 반면, 비정상 case에 속하는 피실험자의 경우 d1에서 입 부위의 좌 · 우 거리 차가 일정하게 나타나는 것을 볼 수 있었다. 또한, d4에서 왼쪽 눈 부위의 움직임은 없었으며, 오른쪽 눈 부위의 거리 변화만 나타났다.

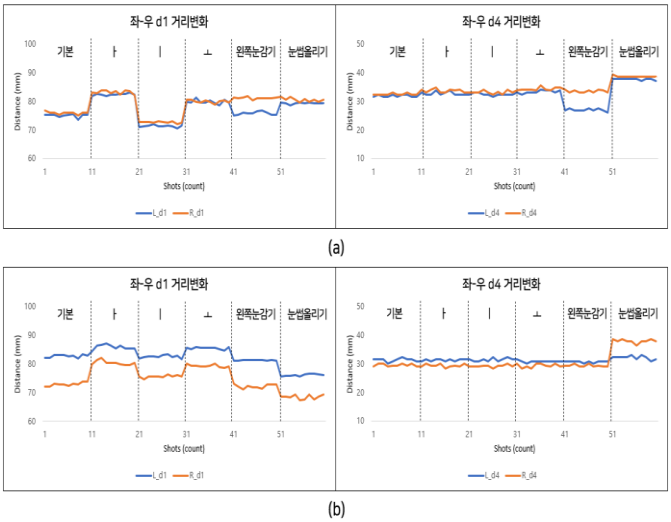


그림 3. 발음 및 표정 변화에 따른 얼굴 랜드마크 움직임
(a) 정상 case , (b) 비정상 case

이로써, 본 시스템의 정확성을 확인할 수 있었다. 해당 시스템은 안면 분석을 위해 전문기관에 내원하지 않고 가정에서 쉽게 확인이 가능할 것으로 기대된다. 또한, 얼굴 움직임의 객관적인 분석 결과를 통해 임상의의 숙련도와 주관적인 판단에 의존한다는 문제점을 보완할 수 있다. 더 나아가 안면에 문제가 있는 환자들을 대상으로도 진료가 가능하게 된다면, 발음 교정 및 안면 장애 진단 등 다양한 분야에서 활용될 수 있으며, 최종적으로 비대면 의료 서비스 발전에 기여할 것이다.

4. Acknowledgements

"본 연구는 2021년 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 SW중심대학사업의 연구 결과로 수행되었음"(2021-0-01399)

5. 참고 문헌

[1] 김현정, "안면비대칭에 관한 영향요인 분석과 개선방안 연구", 건국대학교 대학원 박사학위논문, 2014

[2] 김영삼 and 류동목, "안면비대칭 환자의 악교정술 후 안면비대칭의 개선에 따른 악관절장애 증상의 변화" 대한구강악안면외과학회지, Vol 33. No.5, p.518-523, 2007

[3] Ross BG, Fradet G and Nedzelski JM, "Development of a Sensitive Clinical Facial Grading System", *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* Vol 114. No.3. p.380-386. 1996

[4] 이민우, 장미, 김진아 and 신상훈, "안면비대칭 평가를 위한 Nottingham Grading System의 문제점 개선" 재활복지공학회논문지, Vol 11. No2. p.179-186. 2017

[5] 김성우, 차경애 and 박세현, "베이지안 분류 기반의 입 모양을 이용한 한글 모음 인식 시스템" 멀티미디어학회논문지, Vol 22. No.8, p.852-859, 2019

P-183

햅틱을 이용한 한글 기반 생체 인식 모델 효용성 비교 연구

김은빈[1], 계슬아[1], 이언석[1,2*]

순천향대학교 일반대학원 소프트웨어융합학과[1], 순천향대학교 의료IT공학과[2]

A Comparative Study on the Effectiveness of Korean-Based Biometrics Model Using Haptic

Eun Bin Kim[1], Seula Kye[1], Onseok Lee[1,2*]

[1]Department of Software Convergence, Graduate School, Soonchunhyang University, Republic of Korea

[2]Department of Medical IT Engineering, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, Republic of Korea

*leeos@sch.ac.kr

Abstract

As it changes into a digital society, the use of digital biometric authentication to determine whether it is oneself is increasing. Among them, signature is a high-dimensional process in which individual's unique characteristics appear because detailed changes and form modifications occur in the process of signing. However, research for Korean word-based biometric authentication is in the early stages, and studies containing both static and dynamic information are also insufficient. Therefore, this study attempts to analyze the effectiveness of biometric recognition of haptic-based Korean words. To protect personal information, randomly selected Korean words were used instead of signatures of signatures, and the subject forged the word written by the researcher. The results show that the Siamese network with ResNet50 shows relatively stable results under the same conditions and demonstrates the utility of the model. And we were able to determine whether it was forged or not with Korean words. This study can be used as a basic data for Korean signature authentication, and furthermore, the added value of biometric authentication using digital devices can be objectified.

1. 연구 배경

디지털 미디어 사회로 변화하며 인터넷과 모바일을 이용한 의사소통이 활발히 활용됨에 따라 디지털 기기를 기반한 생체 인식의 활용 또한 증가하고 있다[1]. 특히 인간-컴퓨터 상호작용(Human-Computer Interaction; HCI)적인 관점에서 편리하고 효과적이게 사용할 수 있는 요소 중 하나가 필체이다.

필체는 사람마다 고유한 특징이 나타나는 기능이다. 공간, 운동학적 매개변수에 의해 특징지어지는 고차원적인 과정으로 이해되며 필기자마다 다른 문체를 갖는다[2]. 이때 필체의 모양, 대비, 획 정보는 글자의 구성 요소를 나타내며 포인트를 기반한 중요한 정적 정보이다. 그러나 쓰기의 전 과정은 3차원적 움직임이 포함되는 활동이기 때문에 시간을 활용한 동적 변수를 함께 사용한 분석 방법이 필요하다.

HCI의 기술 중 하나인 햅틱은 비디오 기반 모션인식을 사용하는 코칭 장치로서 센서로 감지된다. 햅틱은 AROM (Active range of motion) 중 능동 저항 모드가 가능하여 양방향성의 힘을 피드백하고 진동, 질감 등의 촉감을 부여하기 때문에 사용자 경험 방식의 콘텐츠로 효용 및 사용성을 증가시킬 수 있다[3]. 따라서 가상현실 및 원격 재활에 많이 사용되며 정·동적 정보의 저장과 분석에 기반이 될 수 있는 장치이다.

일반적으로 정적 정보와 동적 정보를 융합적으로 해석할 때 운동학적 특성 분석이 가능하며 높은 정확성과 신뢰성을 얻을 수 있다[4]. 특히 In-air(공간에서의 움직임)에서의 움직임은 손과 팔의 미세 운동에 관여하기 때문에 쓰기 수행의 과정을 분석할 수 있는 요소로 사용이 가능하다. 특히 한글은 자음과 모음의 구조적 특징을 갖는다. 또한 글자를 구성하는 획은 기본 모형으로 구성되어 있어 간결하며 시각적 구분이 뚜렷하기 때문에 시운동 통합능력을 측정할 수 있다. 그러나 한글 서명 및 단어에 대한 인식 연구는 시작단계에 있다. 본 연구에서는 햅틱 기반 필기자의 한글 필체에서 정적 정보와 행동학적 특성도 포함된 정·동적 정보를 이용하여 본인을 인증할 수 있는 효과적인 방법을 제안하고자 한다.

2.연구 방법

2.1 Study design

2.1.1 Haptic

본 연구에서는 진동과 질감 등의 효과를 통해 실제 쓰기 환경을 구축하며 실제 환경에서 실시간으로 얻지 못하는 정보를 얻기 위해 6DOF 햅틱 장치(Geomagic Touch, 3D Systems, USA)를 사용하였다. 햅틱은 실시간으로 x, y, z 좌표와 시간을 저장할 수 있다. 따라서 글을 쓴 시점부터 글을 쓰지 않고 공간에서 움직이는 시점까지 모두 추적이 가능하며 본 연구에서는 C++언어를 기반한 Chai3D API를 활용하였다. 이때 가상공간에 랜더링되는 쓰기 공간은 72 × 62 pixels로 제공되었으며 실제와 동일한 쓰기 환경을 구축하기 위해 stiffness를 4배, friction force(static, dynamic)를 2배 크게 조정하였다. 쓰기가 시작되면 쓰기 공간 안에서 시작함과 동시에 모든 데이터가 실시간으로 저장되도록 하였다.

2.1.2 Datasets

기존 쓰기 데이터에서는 x, y 좌표로 글자가 표현되었으나, 공간에서의 움직임(in-air)은 동적 정보로서 운동학적 특성 중 하나이며, 쓰기의 자동화 및 운동 조절 능력 분석에 기초가 된다. 본 연구에서는 in-air를 포함한 데이터와 in-air 없이 정적 정보만을 가지고 있는 데이터 세트를 나누었으며, MATLAB (Matrix Laboratory MathWorks 2020b, MathWorks, MA, USA)을 사용하여 이미지화 시켜 데이터 세트를 구축하였다. 이때 In-air를 포함한 동적 이미지는 필압에 관계없이 쓰기가 수행된 시점부터 끝난 시점 모두를 좌표화하여 데이터 세트를 구축하였다.

또한 In-air를 포함하지 않은 정적 이미지는 쓰기 수행이 수행된 시점부터 끝난 시점 중 필압이 있는 부분만을 선택하고 좌표화하여 데이터 세트를 구축하였다.

2.2 System design

2.2.1 Subject

본 연구에 참여한 대상자는 신경학적 진단 및 쓰기에 어려움이 없는 성인으로 총 8명(age: 26.0 ± 2.14)이 참여하였다. 개인 정보를 보호하기 위해 개인의 서명을 사용하는 대신 국립국어원 사전에서 1에서 2음절로 구성된 한글 단어 71개를 무작위로 선정하였으며 연구자가 쓴 단어를 연구 참여자 8명이 보고 위조했다. 이때 연구자는 각 단어를 햅틱 펜을 잡고 기존 쓰기 습관을 유지한 채 12번 작성했으며, 연구 참여자도 마찬가지로 모든 단어를 1번 작성하여 train dataset 540개, test dataset 170개를 구축하였다.

2.2.2 Siamese Network

Siamese Network는 weight를 공유하는 두개의 동일한 네트워크를 가지며 각 network는 서로 다른 입력 값을 받는다[5]. One-shot learning을 위해 고안된 네트워크이기 때문에 데이터가 충분히 존재하지 않을 경우, 소량의 데이터만으로 학습이 가능하다[6]. Signature verification에서 유용하게 쓰이는 network 중 하나이다. 이에 본 연구에서는 CNN 기반 Siamese Network와 ResNet 기반 Siamese Network를 비교하고자 하였다.

학습은 GeForce RTX 3090과 python 3.6.5. pytorch 1.6.0을 이용하여 수행하였다. 먼저 CNN은 ReLu를 갖는 3 × 3 convoultion layer 5개로 구성하였고, 이중 1, 2, 4번째에 batch normalization을 수행하였으며 fully connected layer(fc layer) 5개로 구성했다. batch size는 180, epoch은 500으로 설정하였다. ResNet50은 fc layer가 없는 모델과 기본 모델에 ReLu를 갖는 5개의 fc layer로 수정한 모델을 사용하였고 batch size는 2 epoch은 85로 설정하였다. 이때, 모델 모두 optimizer는 Adam, loss function은 contrastive loss를 사용하였으며 약 5000번의 iteration이 발생하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서는 정적 정보 데이터와 정적 및 동적 정보를 포함한 모델의 loss 비교를 통해 제시된 데이터에 안정적으로 사용될 수 있는 모델을 선택하였다. 동일한 조건에서 ResNet50이 비교적 안정적인 loss의 결과를 보여주었다(그림 1).

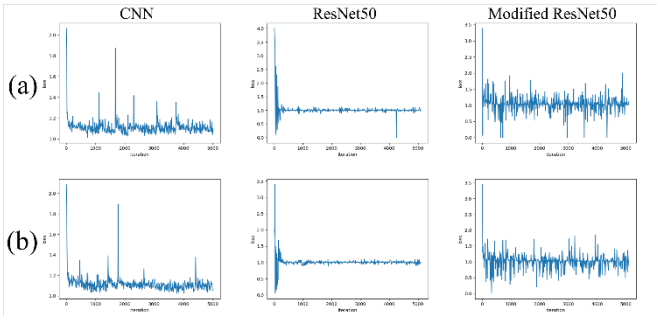


그림 1. 모델 별 loss 비교.

(a) 정·동적 정보를 포함한 데이터, (b) 정적 정보 데이터

이후 우리는 더 효용적으로 사용될 수 있는 ResNet50 기반 Siamese Network에서 정·동적 정보를 포함한 데이터의 dissimilarity를 구하였으며 한글 단어로 위조 여부를 구별할 수 있었다(그림 2).

본 연구에서는 펜형 햅틱 기기를 통해 얻어진 한글 단어에서 정적 정보와 동적 정보를 추출한 후 본인을 인식할 수 있는 모델의 효용성 및 위조 여부를 구별하였다. 연구 참여자는 특히 3차원적 움직임의 위조를 어려워하였다. 향후 필압, 펜이 떨어진 횟수, 속도 등을 추가 특징으로 선정하여 모델의 정확도 및 정보 활용성을 비교하고 분석하고자 한다.

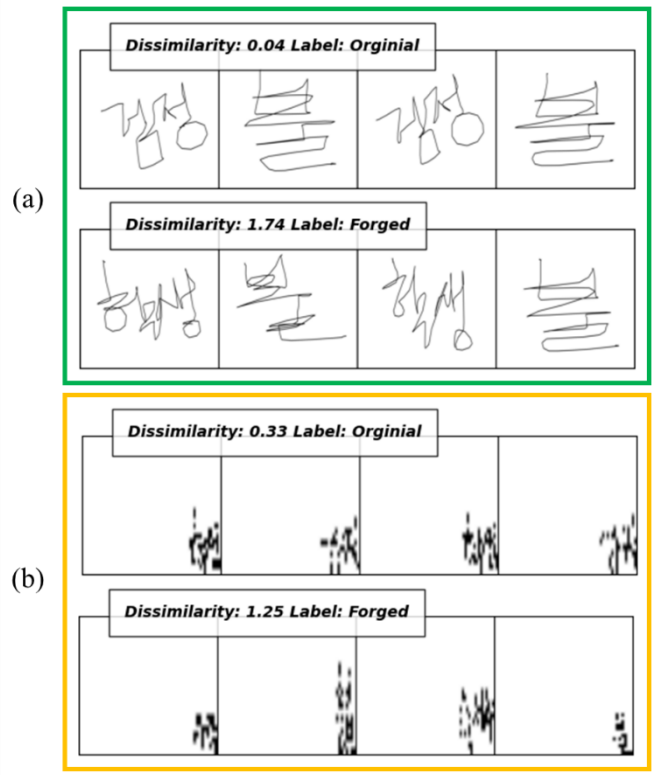


그림 2. ResNot50을 이용한 dissimilarity 결과.

(a) 정·동적 정보를 포함한 데이터, (b) 정적 정보 데이터

4. 참고 문헌

[1] Sharma, N., Gupta, S., Mohamed, H.G., Anand, D., Mazón, J.L.V., Gupta, D. and Goyal, N. "Siamese Convolutional Neural Network-Based Twin Structure Model for Independent Offline Signature Verification. " *Sustainability*, Vol.14, No. 18, p.11484, 2022

[2] Kim, E. B, Kim, E. Y., and Lee, O. "Meta-analyzing the writing process of structural language to develop new writing analysis elements." *Applied Science*, Vol 10, No.10, p3479, 2020

[3] Kim, E. B, Kim, S,. and Lee, O. "Upper Limb Rehabilitation Tools in Virtual Reality Based on Haptic and 3D Spatial Recognition Analysis: A Pilot Study." *Sensors*, Vol 21, No.8, p2790, 2021

[4] Mories, D., Angel, F. M., Giuseppe, P., and Fennarto, V. "Dynamically enhanced static handwriting representation for Parkinson's disease detection." *Pattern Recognition Letters*, Vol 128, p204-210, 2019

[5] Dey, S., Dutta, A., Toledo, J., I., Ghosh, S.K., Llados J., and Pal, U. "Signet: Convolution siamese network for writer independent offline signature verification." *arXiv preprint arXiv:1707.02131*, 2017

[6] Koch, G., Zemel, R., and Salakhutdinov, R. "Siamese neural networks for one-shot image recognition." *In ICML deep learning workshop*, Vol 1, p0, 2015

P-184

호흡 신호의 분석을 위한 호흡 주기 및 phase 분할 기법

박진경[1], 안진수[1], 이정한[1,2], 김형식[2,3*]

건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 바이오메디컬공학과[1]

건국대학교 글로컬캠퍼스 의공학실용기술연구소 바이오메디컬공학과[2]

건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 메카트로닉스공학과[3]

Respiratory cycle and phase segmentation for analysis of respiratory signals study

Jin-Kyung Park [1], Jinsu An[1], Jeong-Han Yi[1,2], Hyung-Sik Kim [2,3*]

Department of Biomedical Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, South Korea[1]

Department of Biomedical Engineering, Research Institute of Biomedical Engineering, Konkuk University, South Korea[2]

Department of Mechatronics Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, South Korea[3]

*hskim98@kku.ac.kr

Abstract

In this paper, an analysis method for determining whether the intubation tube used in airway intubation is closed was proposed. For the experiment, an artificial airway insertion tube and a sensor module were manufactured, and the situation of airway intubation of an actual patient was simulated using a ventilator and a lung simulation phantom. The breathing signal was obtained from a sensor module to which three sensors, pressure, flow rate, and microphone, were connected. The analysis method for determining whether to close is largely composed of individual respiratory separation and phase division. The pressure signal was used to separate into individual breathing with one period of 20 seconds of data. Each phase was divided based on the point at which the differential value rapidly changed in the separated flow data. In this way, if the analysis is applied after the area division, more accurate results are expected.

1. 연구 배경

기도 삽관술(Endotracheal Intubation)은 호흡부전상태로 환자의 자발적인 호흡이 제대로 이루어지지 않아 인공적인 호흡이 필요한 경우 또는 수술 중 기도 유지가 필요한 경우에 환자의 기관 내로 튜브를 넣어 기도를 확보하는 의료 기술이다. 기도 삽관은 환자의 생명 유지 장치라고도 볼 수 있다. 만약 이러한 기도 삽관 시행 중 삽관 튜브가 꺾이거나 이물질에 의해 막힌다면 과호흡(hyperventilation) 또는 이산화탄소 저류와 같은 환자의 생명까지 위협할 수 있다.

폐내 이물질에 의해 삽관 튜브의 폐쇄가 발생하면 흡인용 카테터(suction catheter)를 이용하여 객담, 구토물, 출혈 등과 같은 이물질을 제거해야 한다[1]. 그러나 삽관 된 튜브를 발관하는 과정은 환자에게 부담이 되는 과정으로 기도 손상과 같은 부작용이 발생할 수 있다[2]. 따라서 의료진이 주기적으로 반복 확인하여 삽입관 내 이물질을 제거해야 한다.

현재까지 인공호흡기는 기도 삽입관 내 폐쇄에 따른 경보 기능이 없어 의료진이 일정 시간마다 청진을 통해 폐쇄 여부를 확인해야한다. 통계에 따르면 대부분의 병원에서 의료진 1인당 환자수가 법적 인원보다 많은 수를 감당하는 것으로 나타났다[3]. 이는 의료진이 수시로 환자의 상태를 확인하기에 어려움이 있다는 것이다. 따라서 삽관 튜브의 폐쇄 여부를 의료진에게 제공할 수 있는 기능이 요구된다.

선행 연구에는 비정상적인 소리 및 유량 변화에 초점을 맞춘 객담 검출에 대한 다양한 연구가 있다. 예를 들어, 마이크를 이용하여 환자의 호흡 신호를 녹음한 후 획득한 오디오 데이터의 스펙트로그램 질감 분석 적용 연구[4], 청진을 통해 폐음을 획득한 후 디지털 신호 처리로 특징 추출하여 객담 여부를 분석한 연구[5]. 호흡 소리와 더불어 유량 센서를 사용하여 호기 시간 상수의 변화로 폐쇄를 감지하는 연구[6], 그리고 기도의 유량 및 압력 변화에 따른 저항과 커패시터, 인덕터로 구성된 폐 모델을 생성해 기도 폐쇄를 진단하는 연구가 있다[7]. 이러한 선행 연구들은 1개 또는 2개의 센서를 이용한 실험으로 폐쇄 여부만을 판단하는 한계를 가지고 있다. 따라서 본 연구는 정확한 폐쇄 여부를 분류하기 위해 다양한 센서를 이용하여 호흡 신호를 획득하고, 하나의 호흡 주기 내에서 흡기 phase와 호기 phase로 분할한다.

2.연구 방법

본 연구는 기도 삽관 튜브 내에서 발생하는 압력 및 유량의 변화와 호흡음을 호흡 신호로 정의하였다. 호흡 신호 측정을 위해 압력센서, 유량센서, 마이크가 부착된 센서 모듈을 제작하였으며, 센서 모듈은 왼쪽에 인공호흡기 튜브, 오른쪽에 인공 기도 삽입관이 연결될 수 있도록 설계하였다. 또한 기도 삽관술을 시행한 환자의 상황을 모사하기 위해 실제 기도 삽관 튜브와 비슷한 재질로 인공 기도 삽입관을 제작하였다. 그림 1의 호흡 신호 획득을 위한 실험 환경을 보여준다.

전처리 과정 및 호흡 신호 분석은 모두 MATLAB (Mathworks Inc., Natick, MA)을 이용하였다. 전처리 과정에서 20초씩 5번 반복 실험으로 획득한 데이터를 모두 더한 후 5로 나누어 하나의 평균 파형을 생성하였다. 이후 모든 분석은 평균 파형을 이용하여 진행하였다. 또한 정확한 분석을 위해 마이크와 유량을 합한 데이터를 생성해 분석 데이터로 사용하였다. 마이크와 유량의 sampling rate는 각각 16kHz와 1kHz로 데이터의 길이가 다르기 때문에 기존 유량 데이터를 일정 구간 반복하여 길이를 동일하게 만든 후 합하였다. 이러한 데이터를 이용한 호흡 신호를 분석하는 과정은 크게 개별 호흡 분리와 phase 분할 2가지로 구성된다.

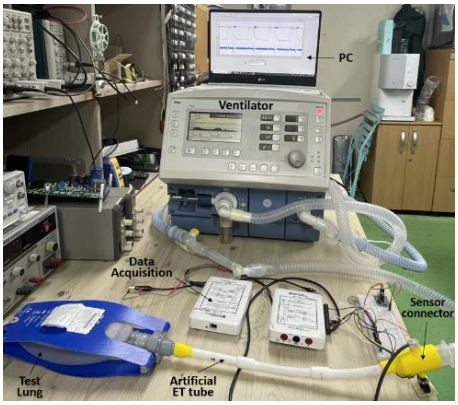


그림 1. 실험 환경

2.1 개별 호흡 분리

각 센서 데이터는 일반적으로 여러 번의 호흡 주기에 해당하는 약 20초 동안 받아드린다. 각 데이터를 단일 들숨-날숨만 포함하는 개별 호흡으로 분리하기 위해 압력 파형을 이용한다. 호흡 주기 시작점 및 종점은 압력 파형의 최소값을 기반으로 감지된다. 인공호흡기에서 폐로 공기가 들어가는 시점에서 압력의 최소값을 시작점으로 설정하고, 폐에서 인공호흡기로 공기를 내보내는 시점에서 압력의 최소값을 종점으로 설정한다.

2.2 Phase 분할

호흡은 크게 폐에 있는 공기를 밖으로 내보내는 호기와 공기가 폐로 들어가는 흡기로 나뉜다. 호흡 신호에서 호기와 흡기 영역으로 분할하기 위해 유량 데이터를 이용한다. 유량은 1kHz로 샘플링된 시계열 데이터를 받아드린다. 이 데이터를 이용하여 20개씩 순차적으로 더하여 나온 값으로 합산 그래프를 그린다. 합산 그래프에서 공기 흐름이 거의 없는 상태인 대략 1.2초를 기준으로 이전과 이후로 데이터를 나눈다. 약 1.2초 이전 신호 내에서 미분값이 급격하게 변하는 지점으로 흡기 영역의 종점을 감지하고, 이후 신호 내에서 미분값에 급격한 변화가 발생하는 지점으로 호기 영역의 시작점을 감지한다.

3. 연구 결과

그림 2에 개별 호흡 분리 결과 및 유량 데이터의 phase 분할 결과를 나타내었다. 그림 2-(a)의 가장 위 파형은 유량 데이터이며, 중간 파형은 압력 데이터, 가장 아래 파형은 마이크 데이터를 의미한다. 또한 세로 실선은 흡기가 발생하는 구간 내 압력의 최소값이 나타나는 지점을 의미하며, 점선은 호기가 발생하는 구간 내 압력의 최소값이 나타나는 지점을 의미한다. 이처럼 실선과 점선을 기준으로 하나의 개별 호흡으로 분리하였다. 그림 2-(b)는 유량 데이터의 phase 분할 결과를 나타내었다. 왼쪽 실선은 흡기 영역의 종점을 의미하며, 오른쪽 실선은 호기 영역의 시작점을 의미한다. 즉, 하나의 호흡 주기 내에서 흡기 phase인 A와 호기 phase인 C 그리고 흡기와 호기 사이 공기 흐름 변화가 적은 phase인 B로 분할하였다. 각 phase 별 분석을 진행하기 위해 그림 3과 같이 phase 별로 합하거나 제거하였다. 그림 3-(a)는 phase A만을 나타냈으며, 그림 3-(b)는 phase B, 그림 3-(c)는 phase C만을 나타냈다. 그림 3-(d)는 A와 B를 합친 phase AB, 그림 3-(e) phase BC, 그림 3-(f)는 phase AC를 나타내었다.

각 phase 별로 파형의 차이를 보이는 것을 알 수 있다. 이와 같이 영역 분할 후 분석을 적용한다면 더욱 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 예상된다.

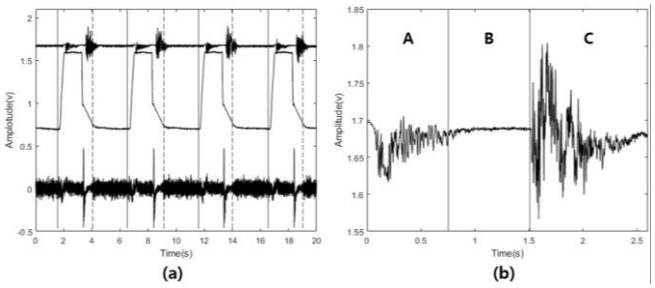


그림 2. 개별 호흡 분리 및 phase 분할 결과 (a) 압력 신호를 이용한 개별 호흡 분리 결과 (b) 유량 데이터의 개별 호흡 분할 결과

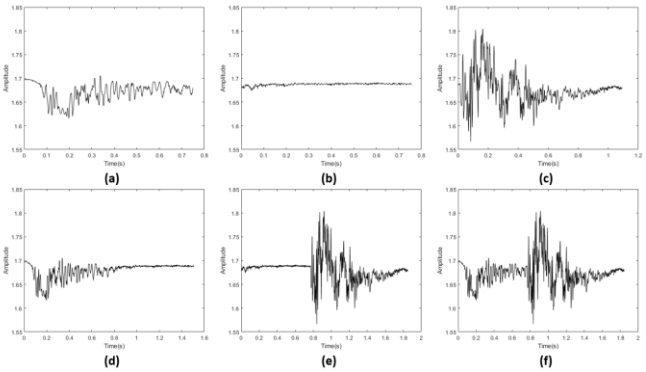


그림 3. 각 phase 별 분할 결과 파형 (a) phase A 파형 (b) phase B 파형 (c) phase C 파형 (d) phase AB 파형 (e) phase BC 파형 (f) phase AC 파형

4. Acknowledgements

이 논문은 범부처 전주기 의료기기 연구개발사업의 지원으로 수행된 것임(KMDF_PR_20200901_0079).

5.참고 문헌

[1] Inoue, Hiroshi, et al. "Lower airway obstruction due to a massive clot resulting from late bleeding following mini-tracheostomy tube insertion and subsequent clot removal and re-intubation." JA Clinical Reports 3.1 (2017): 1-4.

[2] Joffe, Aaron, and Christopher R. Barnes. "Extubation of the potentially difficult airway in the intensive care unit." Current opinion in anaesthesiology 35.2 (2022): 122-129.

[3] Ball, Jane E., et al. "Post-operative mortality, missed care and nurse staffing in nine countries: A cross-sectional study." International journal of nursing studies 78 (2018): 10-15.

[4] Niu, Jinglong, et al. "A novel method for automatic identification of breathing state." Scientific reports 9.1 (2019): 1-13.

[5] Manir, Shamiha Binta, Mahima Karim, and Md Adnan Kiber. "Assessment of Lung Diseases from Features Extraction of Breath Sounds Using Digital Signal Processing Methods." 2020 Emerging Technology in Computing, Communication and Electronics (ETCCE). IEEE, 2020.

[6] Elad, D., et al. "Time-frequency analysis of breathing signals: in vitro airway model." Technology and Health Care 9.3 (2001): 269-280.

[7] Visaria, Rachana K., and Dwayne R. Westenskow. "Model-based detection of partially obstructed endotracheal tube." Critical care medicine 33.1 (2005): 149-154.

기계적 용혈성 평가를 위한 체외모의순환루프시스템 모델 개발

김태호[1], 임지영[1], 김정화[2], 김태원[2], 엄준호[1], 박창원[1], 김세경[1*]

식품의약품안전평가원[1], 한국기계전기전자시험연구원[2]

Development of In-vitro mock circulatory loop system model For evaluation of mechanically-induced hemolysis

Taeho Kim[1], Jiyoung Lim[1], Jeonghwa Kim[2], Taewon Kim[2], Joonho Eom[1], Changwon Park[1], Sekyung Kim[1*]
Researcher National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korea[1]
Korea Testing Certification Institute, Korea[2]
*Corresponding Author: killsys@korea.kr

Abstract

In this study, to evaluate the mechanical-induced hemolysis of medical devices according to ISO 10993-4, we would like to introduce the development status of an in vitro mock circulatory loop system that simulates blood circulation in the human body and the basic verification results of the loop system using diluted blood.

1. 연구 배경

최근 COVID-19의 광범위한 확산으로 인해, 빠른 속도로 악화되는 폐렴 질환으로 인한 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 환자가 증가하면서 이를 치료 및 완화하기 위해 체외에서 인공 폐와 혈액 펌프를 통해 혈액에 산소를 공급한 후 그 혈액을 다시 환자의 체 내에 넣어주는 등 심폐 순환 기능을 보조해주는 체외막산소공급장치(Extra-corporeal Membrane Oxygenation, ECMO)와 같은 장비가 중요하게 사용되며, 인공 순환 장치에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 특히 혈액 펌프의 경우, 환자 내의 혈액을 체외로 순환시켜 주기 위한 필수 장치이며, 혈액에 동적 에너지를 직접 전달하는 역할을 하기 때문에, 혈구 손상 등 생물학적 위험 요인을 확인하여 안전성을 확보해야만 한다.

특히 펌프와 혈액 간의 기계적 상호작용으로 인해 발생되는 유량, 난류, 전단력 등 유체역학적인 요인으로 인해 발생하는 적혈구 용혈(Hemolysis) 현상은 용혈성 빈혈과 같은 합병증을 일으킬 수 있기 때문에, 제품 개발 시 반드시 평가해야 하는 위해 요인중 하나이다[1]. 이는 의료기기 혈액적합성 시험을 규정하고 있는 ISO 10993-4 국제표준에서도 제시하고 있으며, 용혈 수준을 평가하기 위한 고려 사항 등 구체적인 정보도 함께 제공하고 있다.

기계적 상호작용으로 인한 용혈을 평가하기 위해서는 임상 환경을 모방한 유체조건 하에서 의료기기를 재순환 시켜주어야 하는데 이때, 체외에서 혈액을 순환 시켜주기 위한 모의순환 루프시스템이 필요하지만, 루프시스템의 구성에 관한 정보는 제한적인 실정이다.

본 연구에서는 의료기기의 기계적 용혈성을 평가하기 위해 인체 내 혈액 순환을 모의한 체외 모의순환루프시스템 개발 현황 및 희석혈액을 이용한 루프시스템의 기초적인 검증 결과를 소개하고자 한다.

2. 연구 방법

체외모의순환루프시스템 모델은 ASTM F1841-19 규격에서 제시된 모델을 베이스로 Figure 1과 같이 구성하였다. 검체 의료기기로 인해 발생하는 용혈을 제외한 모든 용혈 변수를 최소화 하기 위해 혈액이 순환하는 구간 내의 내경의 변화를 최소화 시키고, 혈액 정체구간을 최소화하기 위해 Olia[2]가 제시한 혈액 저장소 모듈을 참고하여 설계 및 제작하여 적용하였다. 내부 혈액의 유체학적 상태 확인 및 임상 조건을 모사하기 위해 압력계, 유량계, 온도계 및 쓰로틀 클램프를 적용하였다.

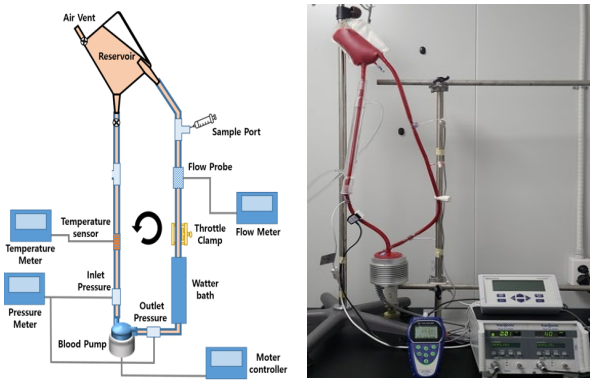


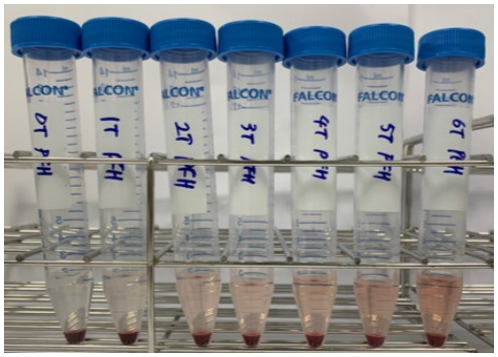
Figure 1 모의순환루프 모식도 및 사진

모의순환루프 시스템의 검증을 위해 항응고제 처리된 희석 토끼 혈액(New Zealand white rabbit, HB = 20±5 mg/mL)을 사용하여 상용화된 원심 혈액펌프의 기계적 용혈 평가를 수행하였다. 루프 내경은 원심펌프의 입출구 포트 내경(3/8-Inch ID)을 기준으로 일체화 시켰으며, 임상 조건을 모사하기 위해 펌프의 압력 수두와 유량을 80±5 mmHg, 5±0.25 L/min으로 유지하였고, 열 관련 혈액 손상을 방지하기 위해 혈액의 온도는 37±1 ℃를 유지하였다. 총 400 mL의 희석 혈액을 총 6시간 동안 모의순환루프에 순환시키고 한시간 간격으로 혈액 샘플을 채취하였다. 채취한 혈액 샘플을 원심 분리하여 혈장 수집 및 성상을 확인하고, 수집된 혈장으로부터 시안메트헤모글로빈 검출법[3]을 적용하여 혈장 유리헤모글로빈(Plasma-free Hemoglobin, PFH)을 측정한 후 샘플 시간에 따른 혈장유리헤모글로빈 곡선으로 plotting하여 선형회귀분석을 수행하였다.

3. 연구 결과

모의순환루프를 통해 6시간 동안 혈액을 순환시키면서 혈액 누출 및 루프 내 혈전 발생 여부를 확인한 결과, 별도의 혈액 누수 및 루프 내 혈전 현상은 발견되지 않았고, 압력, 유량, 온도 등 임상환경을 모사하기 위한 설정값 또한 일정하게 유지되는 것을 확인하였다.

Figure 2는 본 연구에서 개발된 모의순환루프를 적용한 원심펌프의 용혈 결과를 나타낸다. 선형회귀분석 결과, 원심펌프의 시간에 따른 혈장유리헤모글로빈 변화량은 선형(R2=0.97)을 나타내며 별도의 용혈 변수 없이 일정하게 증가하고 있는 것을 확인하였다.



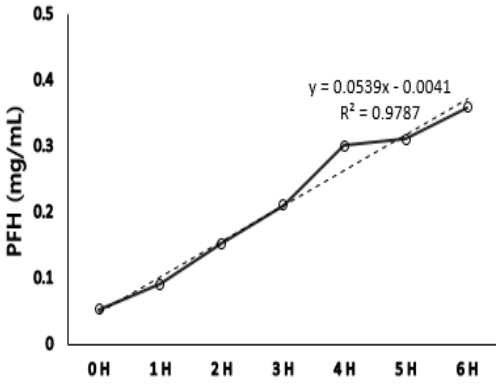


Figure 2 시간에 따른 혈장유리헤모글로빈 변화

4. Acknowledgements

본 연구는 2022년도 식품의약품안전처의 연구개발비(21174미래기242)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

5. 참고 문헌

[1]Köhne, Inge. "Haemolysis induced by mechanical circulatory support devices: unsolved problems. “Perfusion”, 35.6 (2020): 474-483.

[2]Olia, Salim E., et al. "A reusable, compliant, small volume blood reservoir for in vitro hemolysis testing. “Artificial organs”. 41.2 (2017): 175-178.

[3]Zwart, A., et al. "Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1995) and specifications for international haemiglobin-ocyanide standard. “Journal of clinical pathology”, 49.4 (1996): 271.

P-186

그래프트 협착방지 혈관 이완 반응성 마이크로 스케일 프로그래밍 혈관외벽 지지체

이찬희[1], 이세원[2], 신영민[3], 이정복[4], 박주영[2], 김대현[3], 백우열[5], 윤정기[3], 김덕기[6], 신인식[6], 김창수[7], 강미란[2], 양재원[8], 성학준[1,3*]

연세대학교 의과대학 의료기기산업학과[1]

Dilation-Responsive Microshape Programing Prevents Vascular Graft Stenosis

Chan Hee Lee[1], Se Won Yi[2], Young Min Shin[3], Jung Bok Lee[4], Ju Young Park[2], Dae-Hyun Kim[3], Wooyeol Baek[5], Jeong-Kee Yoon[3], Deok Gie Kim[6], In Sik Shin[6], Chang-Soo Kim[7], Mi-Lan Kang[2], Jae Won Yang[8] and Hak-joon Sung[1,3*]

[1] Department of Medical Device Engineering and Mangement, Yonsei University College of Medicine, Republic of Korea

[2]TMD LAB Co., Ltd., Republic of Korea

[3]Department of Medical Engineering, Yonsei University College of Medicine, Republic of Korea

[4]Department of Biological Science, Sookmyung Women's University, Korea

[5]Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Yonsei University College of Medicine, Korea

[6]Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Korea

[7]Numais Co., Ltd., Korea

[8]Division of Nephrology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Korea

[*]hj72sung@yuhs.ac

Abstract

Shape memory materials have been successfully applied to minimally invasive implantation of medical devices. However, organ-movement-specific shape programing at a microscale level has never been demonstrated despite significant unmet needs. As vein-to-artery grafting induces vein dilation and stenosis, a polymeric self-enclosable external support (SES) is designed to wrap the vascular out-wall. Its micropores are programmed to increase sizes and interconnections upon dilation. Vessel dilation promotes venous maturation, but overdilation induces stenosis by disturbed blood flow. Therefore, the unique elastic shape-fixity of SES provides a foundation to enable a stable microscale shape transition by maintaining the vein dilation. The shape transition of micropore architecture upon dilation induces beneficial inflammation, thereby regenerating vasa vasorum and directing smooth muscle cell migration toward adventitia with the consequent muscle reinforcement of veins. This game-changer approach prevents the stenosis of vein-to-artery grafting by rescuing ischemic disorders and promoting arterial properties of veins.

1. Introduction

Shape memory materials enable minimally invasive implantation of vascular devices. However, such current devices mainly use a simple shape transition from pre- to postdeployment (e.g., circumferential expansion, bending, widening, and tilting), and this one-way shape transition is irreversible and occurs at a macroscale level. Indeed, further progress is required so that elastic reversible material properties can be produced to handle the continuous movement of organs or tissues in the body, and the microscale resolution of design parameters can be achieved to regulate cellular-level events. Hence, we have made a significant progress in applying an advanced shape memory polymer (SMP) to develop an out-wall wrapping device (i.e., self-enclosable external support: SES) rather than popular endovascular stents aiming to address the following issues.

First, grafting two different types of vessels (e.g., vein-to-artery and synthetic-tube-to-artery) has inherent issues pertaining to the mismatch of mechanical properties and inner diameters. Consequently, hemodynamic changes are induced with cellular dysfunctions, which serve as a major foundation for stenosis. As one of the most popular cases, when a vein is grafted to an artery (e.g., arteriovenous fistula (AVF)), venous dilation is required for contractile wall maturation, but excess circumferential dilation (>3 times) produces disturbed flow formation, leading to lumen occlusion. The unique elastic shape fixity function of SMP based on SES controls the vessel-dilation-mediated hemodynamic change in vein-to-artery grafting.

Second, the efficient cooperation of micropores (150–500 μm) and their interconnectivity induces beneficial inflammatory response and consequent microvessel growth (angiogenesis). Therefore, the shape programing of micropores generates beneficial inflammatory signals from the out-wall of the vessel, thereby guiding the migration of smooth muscle cells (SMCs) toward adventitia rather than inducing an intimal hyperplasia like a mitogen. Meanwhile, for grafting, washing the vein damages vasa vasorum and, thus, induces ischemic disorders with pathological SMC actions, which was also rescued by the angiogenesis-inducible beneficial inflammation. These rationales justify the SES approach with the vein-dilation-responsive shape programing of micropore architecture to prevent vascular occlusion.

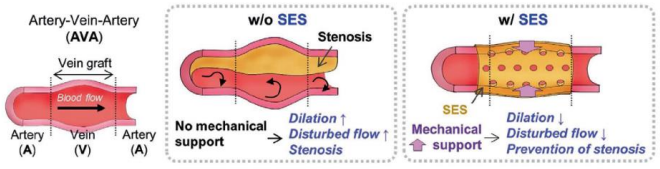


Figure 1. Illustration of working mechanism for SES deployment

2. Experiment

In hemodialysis patients, the most common cause of vascular access failure is stenosis induced by neointimal hyperplasia. Pathological vascular remodeling triggered by disturbed blood flow plays key role in stenosis. To minimize stenosis of vessel, we designed self-enclosable external support (SES), which wraps the vascular out-wall. This study is aimed to describe the effect of this device through its elastic shape-fixity inhibiting vein overdilation and programmed micropore architecture inducing regenerative inflammation.

3. Results

In hemodialysis patients, the most common cause of vascular access failure is stenosis induced by neointimal hyperplasia. Pathological vascular remodeling triggered by disturbed blood flow plays key role in stenosis. To minimize stenosis of vessel, we designed self-enclosable external support (SES), which wraps the vascular out-wall. This study is aimed to describe the effect of this device through its elastic shape-fixity inhibiting vein overdilation and programmed micropore architecture inducing regenerative inflammation. The results were promising enough to suggest this approach as a new solution for treatment of occlusive vascular remodeling in vein–artery grafting.

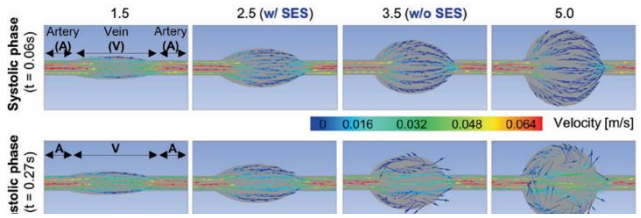


Figure 2. Computational fluid dynamic (CFD) modeling of blood flow

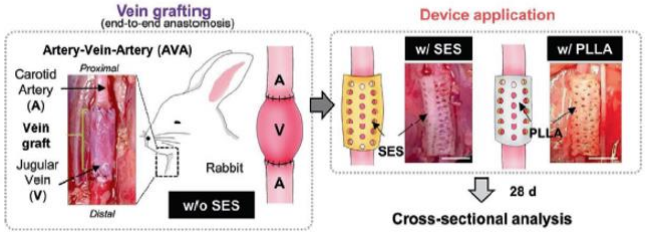


Figure 3. Application of the self-enclosable external support (SES) in a rabbit model of artery–vein-artery (AVA) grafting.

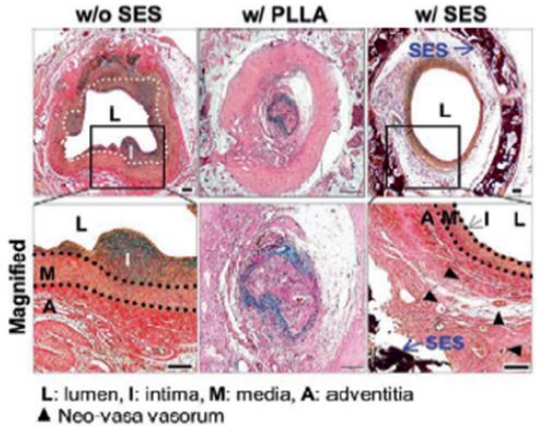


Figure 4. Pentachrome staining images of cross-sectioned vein grafts deployment in rabbit at day 28.

4. Acknowledgements

This study was financially supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) (2016M3A9E9941743 and 2019R1A2C2010802), the Technology development Program (S2851324) funded by the Ministry of SMEs and Startups (MSS, Korea), and the Korean Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) (RS-2020-KD000152)

5. References

[1] M. Montgomery, S. Ahadian, L. Davenport Huyer, M. Lo Rito, R. A. Civitarese, R. D. Vanderlaan, J. Wu, L. A. Reis, A. Momen, S. Akbari, A. Pahnke, R. K. Li, C. A. Caldarone, M. Radisic, Nat.Mater. 2017, 16, 1038

[2] D. N. Ghista, F. Kabinejadian, Biomed. Eng. Online 2013, 12, 129.

[3] S. V. Deo, Ann. Thorac. Surg. 2014, 98, 1142.

[4] S. Bose, M. Roy, A. Bandyopadhyay, Trends Biotechnol. 2012, 30, 546.

[5] C. Hudson, T. E. Kimura, A. Duggirala, G. B. Sala-Newby, A. C. Newby, M. Bond, Sci. Rep. 2018, 8, 4904.

[6] R. Lorusso, G. Mariscalco, E. Vizzardi, I. Bonadei, A. Renzulli, S. Gelsomino, Ann. Thorac. Surg. 2014, 97, 2219.

[7] M. R. Bennett, S. Sinha, G. K. Owens, Circ. Res. 2016, 118, 692.

[8] Y. C. Shin, J. B. Lee, D. H. Kim, T. Kim, G. Alexander, Y. M. Shin, J. Y. Park, S. Baek, J. K. Yoon, Y. J. Lee, G. M. Seon, M. H. Lee, M. L. Kang, W. S. Jang, J. C. Park, H. W. Jun, Y. Kim, H. J. Sung, Adv. Mater. 2019, 31, 1904476.

[9] K. J. Regehr, M. Domenech, J. T. Koepsel, K. C. Carver, S. J. Ellison-Zelski, W. L. Murphy, L. A. Schuler, E. T. Alarid, D. J. Beebe, Lab Chip 2009, 9, 2132.

P-187

이상혈류 타겟팅 펩타이드가 부착된 나노입자를 이용한 혈관협착 조기 진단 및 치료

김시영[1], 유승은[1], 정세용[1], 하현수[1], 김대현[2], 백세움[1], 김태영[1], 이송현[1], 윤효진[1], 정순원[3], 이정복[4], 신영민[1], 김혜선[1], 박준상[5], 김창수[6,*], 성학준[1,*]

연세대학교 의료기기산업학과[1], 충남대학교[2], 고려대학교 구로병원[3], 숙명여자대학교[4], 홍익대학교[5], ㈜뉴메이스[6]

Nanotheranostics of Pre-Stenotic Vessels By Peptide Navigator Conjugated on Nanoparticle

Si Yeong Kim[1], Seung Eun Yu[1], Seyong Chung[1], Hyun-Su Ha[1], Dae-Hyun Kim[2], Sewoom Baek[1], Tae Young Kim[1], Songhyun Lee[1], Hyo-Jin Yoon[1], Soon Won Chung[3], Jung Bok Lee[4], Young Min Shin[1], Hye-Seon Kim[1], Joon-Sang Park[5], Chang-Soo Kim[6,*] , and Hak-Joon Sung[1,*]

[1]Department of Medical Device Engineering and Management, Yonsei University College of Medicine, [2]Chungnam National University, [3]Korea University Guro Hospital, [4]Sookmyung Women's University, [5]Hongik University, and [6]Numais Co., Ltd.

*Corresponding author e-mail : and hj72sung@yuhs.ac and ckim4@numais.com

Abstract

In vascular medicine, there is an unmet need to employ a "theranostic" tool, which enables diagnosis and therapy together, since atherosclerosis occurs in an irreversible cascade fashion and thus, requires a theranostic tool in early stages. For this effective theranostic tool, navigation using peptide-displayed nanoparticles to target sites of blood flow disturbance markedly improves the diagnostic paradigm in vascular medicine and exerts potent therapeutic effect with inter-nanoparticle contents. Here, these nanotheranostic functions are established by displaying CDK9(cyclin-dependent kinase 9)-targeting peptide (P.) onto nanovesicles and liposomes for navigation and subsequent binding-on signaling of P. as a key-factor. Moreover, the anti-CDK9 signaling of P. NV is activated post-targeting and effectively prevents vascular stenosis by suppressing inflammation. This unprecedented tool and its CDK9 targeting were validated using computer, in vitro, and in vivo models.

1. 연구 배경

A navigator recognizes a target site and provides directional guidance to reach the site through complex routes, thereby helping to achieve a goal. Likewise, the ideal vascular nanotheranostics should be operated by detecting the earliest stenotic signal (diagnostics) and thereby navigate the stenosis-initiating site through the body circulation to activate anti-stenotic effects (therapy). The earliest stenotic signals should be detected because vascular stenosis cascades irreversibly. Thus, once a vessel starts to exhibit well-known molecular events such as endothelial expression of adhesion molecules to recruit inflammatory cells, stenosis is impossible to stop or prevent despite tremendous therapeutic efforts. Over the past several decades, blood flow disturbance has been recognized as one of the earliest events to trigger the stenotic process, indicating its qualification as a theranostic target. Moreover, immediate therapeutic activation by touching a target represents one of the most effective operation mechanisms that diagnostic power can synergize, which inevitably requires a target binding-mediated anti-stenotic signaling[1].

Although blood flow disturbance is considered, the nature of targeting relies on finding a molecular address that can guide targeting erroneously to more than one place as often seen in a navigation system. In the body, this error can be reversely applied to approach the concept of multi-organ therapy. Together, this study validated these breakthrough concepts of nanotheranostics through computational modeling, preclinical models, and a flow model of human cells using the following game-changers[2].

In summary, this study focused on the key nanotheranostic roles of P. in leading diagnostic navigation to disturbed flow sites together with subsequent activation of touch-on therapeutic signaling. P. sensed blood flow disturbance efficiently and bound to CDK9 upon overexpression in the context, thereby suppressing CDK9-associated stenotic actions. Since P. needed cargos to carry over diagnostic and therapeutic contents, the iodixanol contrast was loaded into P. liposomes for CT imaging, while P. NV was used because the internal miRNA profile like any other drugs could exert both therapeutic and side effects. Their nanotheranostic functions were validated in preclinical rabbit allograft and mouse partial carotid ligation (PCL) and an in vitro flow model with human cells. As an unprecedented example, early diagnosis and therapeutic prevention of stenosis development in vessels using the nanotheranostic toolbox were demonstrated[3].

2. 연구 방법

First, a peptide with a sequence of ACTPSFSKIC (P.) was displayed on the liposome as a navigator to guide targeting sites of disturbed flow to upgrade the diagnostic power. Indeed, applying P. liposomes on days 2–4 after vascular surgery enabled precise prediction of vascular stenosis after 2–6 weeks.

Second, as a molecular address, cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) was identified to bind P. because the expression of

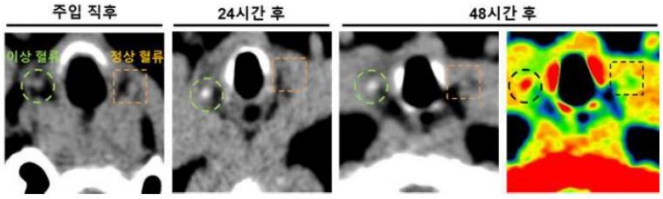


그림 1. 이상 혈류 부위에서 강한 CT 조영 증강 신호 확인

CDK9 increased markedly at vascular sites of blood flow disturbance with co-incidental overexpression in the liver, thereby exerting synergistic therapeutic efforts to suppress stenosis and lipotoxicity in multiple organs. As a factor of the positive transcription elongation factor b (P-TEFb) complex, CDK9 expression increased in patients with coronary artery atherosclerosis, and dysregulation of CDK9 functions has been associated with anti-stenotic effects by suppressing intimal hyperplasia and inflammation in addition to liver therapy.

As an additional justification, P. was displayed onto nanovesicle (NV) from tonsil-derived mesenchymal stem cells (TMSCs) to examine anti-stenotic signaling compared to liposome because NV carry a miRNA profile absent in liposomes, and the miRNA profiles represent both therapeutic and side effects as seen in any drug. Computed tomography (CT) imaging was applied by loading iodixanol contrast into P. liposome because CT is a cheaper and faster imaging modality compared to magnetic resonance imaging and PET-CT, allowing more patients to get cost and speed benefits. However, even though a contrast agent is used as required, its low sensitivity, short signal period (<24 h), and side organ toxicity should be overcome using nanoparticles. Addressing these issues by targeting the efficiency of P. NV is another breakthrough of this study.

3. 연구 결과

The diagnostic efficiency of P. liposomes with contrasts was cross-validated by injection through the tail vein of each mouse after PCL surgery. Indeed, P. guided liposomes targeted the site of disturbed blood flow, as evidenced by the increased CT signal in the PCL side compared to the intact side for 48 h. This targeting efficiency was double-checked using P. NV and scramble P. NV with IVIS imaging. This represents an unprecedented tool for detection.

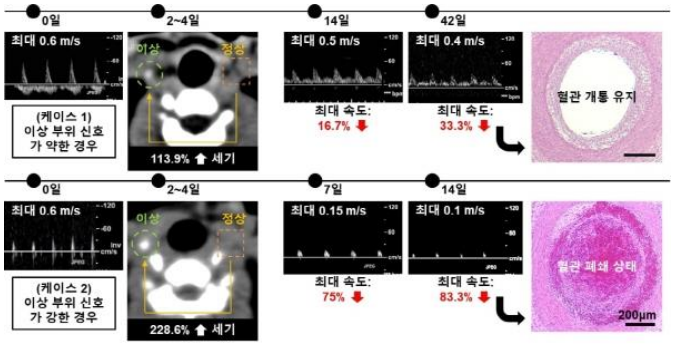


그림 2. 진단용 나노입자 주입 시 이상 혈류 부위에서 시간 경과에 따라 혈류 속도가 떨어지며 혈관 폐쇄 진행

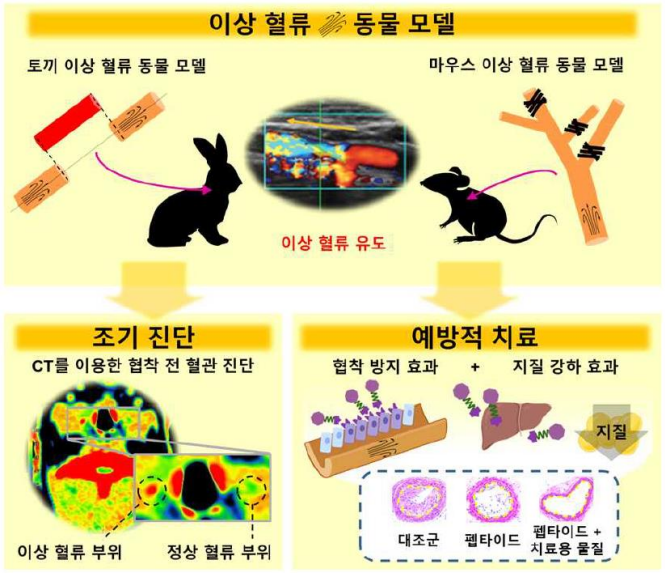


그림 3. 연구 진행 개요 및 임상적 활용 방안

Even after 48 h, P. navigator still directed the targeting of NV and liposomes to the liver and/or spleen more effectively than the corresponding No P. control. The results present the possibility of multi-organ therapies using single-molecular targeting through body circulation. The same anti-stenotic effect as the knockdown of CDK9 was exerted most efficiently by P. NV treatment, while CDK9 expression was preserved at the protein level among the test groups. Lastly, P. targeting reduced cytokine production (IL-8 and IL-1β) significantly at the protein levels while the effect of P. liposome to reduce IL-8 expression appeared to be unclear due to the absence of internal therapeutics in contrast to the miRNA of P. NV.

4. Acknowledgements

This work was also supported by the Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (2019R1A2C22010802 and 2021R1A6A3A13044778), the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) (RS-2020-KD000152) and the Brain Korea 21 PLUS Project for Medical Science, Yonsei University.

5.참고 문헌

[1] K. Ley, C. Laudanna, M. I. Cybulsky, S. Nourshargh, Nat. Rev. Immunol. 2007, 7, 678.
[2] P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson, Nature 2011, 473, 317.
[3] Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies, Atherosclerosis 2019, 290, 140.

P-188

세포막 유래 나노입자를 통한 암 성장억제 및 연골 보호

김시영[1], 김혜선[1], 신영민[1], 정세용[1], 박단비[2], 백세움[1], 박정은[1], 김대현[3], 이세원[2], 이송현[1], 이정복[5], 고지윤[4], 임건일[4], 강미란[2,*], 성학준[1,*]

연세대학교 의료기기산업학과[1], ㈜티엠디랩[2], 충남대학교[3], 동국대학교 일산병원[4], 숙명여자대학교[5]

Cell-Membrane-Derived Nanoparticles Induce Hypoxic Cell-Cell Packing to Suppress Cancer Growth and Promote Chondroprotection

Si Yeong Kim[1], Hye-Seon Kim[1], Young Min Shin[1], Seyong Chung[1], Dan Bi Park[2], Sewoom Baek[1], Jeongeun Park[1], Dae-Hyun Kim[3], Se Won Yi[2], Songhyun Lee[1], Jung Bok Lee[5], Ji-Yun Ko[4], Gun-Il Im[4], Mi-Lan Kang[2,*], and Hak-Joon Sung[1,*]

[1]Department of Medical Device Engineering and Management, Yonsei University College of Medicine, [2]TMD LAB Co., Ltd., [3]Chungnam National University, [4]Dongguk University Ilsan Hospital, and [5]Sookmyung Women's University

*Corresponding author e-mail : hj72sung@yuhs.ac and milan511@tmdlab.co.kr

Abstract

Cell-Cell interactions are critical in cell growth, differentiation, tissue regeneration, cancer growth and metastasis. Therefore, controlling cell-cell interactions is nominated for the key method to inhibit cancer cells. As hypoxic environment maker, we produced cell-membrane-derived nanoparticles (CMNPs) from tonsil-derived mesenchymal stem cells (TMSCs) from children, which has efficiency in growth rate and doubling time. CMNPs act as adhesive among cells owing to their cell-membrane-like structure and induce hypoxia by hardened cell-cell packing. Hypoxia promotes cancer growth and cartilage differentiation. Hence, we attached specific aptamer hindering Notch-1 signal, which causes angiogenesis and chondrogenesis inhibition. As a result, CMNPs with Notch-1 suppressor could function as a two-edged sword, preventing cancer cell growth and improving chondro-protection.

1. 연구 배경

세포 간의 상호작용은 세포의 성장, 분화, 조직재생에 직접적인 영향을 주므로, 이를 조절하여 생체기능의 복원 및 향상을 이끌어낼 수 있다. 따라서 이를 암세포의 성장 및 전이에 활용할 수 있는데, 이 과정에서 암세포의 생장환경을 조절하여 효과적인 치료를 할 수 있다. 세포의 생장환경 조절 중 가장 대표적인 방법이 Hypoxia, 즉 저산소 환경 조성으로, 생체친화적 나노물질인 세포막 유래 나노입자를 사용할 수 있다. 세포막 유래 나노입자는 세포를 수백 나노미터의 크기로 압출하여 제작하며, 엑소좀과 유사한 특징을 갖는다. 기존 세포의 구조적 특징이 유지될 뿐만 아니라 기존 세포가 가진 단백질 및 miRNA를 그대로 이용할 수 있다. 또한 우수한 생체친화성으로 인해 면역반응 없이 질병을 치료할 수 있으며, 이에 특정 압타머 등을 접합할 경우 더욱 특이적인 치료제로서의 활용 가치를 지닌다. 그러나 현재 진행되고 있는 세포막 유래 나노입자 관련 연구들의 경우 유전자 조절 용도의 분자생물학적 연구 목적으로만 쓰이고 있으며, 세포막 유래 나노입자 특유의 구조적 특징을 이용하거나 이를 통한 임상적 문제 해결을 위한 연구는 부족한 실정이다[1].

이에 본 연구에서는 세포막 유래 나노입자의 구조적 특징을 적극적으로 활용한다. 세포막 유래 나노입자가 가진 세포막 유래 성분이 접착제와 같은 역할을 하여 접착연접 발현을 증가시키고, 이로 인해 세포 집단을 물리적으로 단단하게 만들 수 있는 것이다. 물리적으로 단단해진 cell-cell packing으로 인하여 세포 집단 내부로의 산소공급은 급격하게 감소하게 된다. 이로 인해 저산소 환경이 조성된다. 저산소 환경은 암의 성장과 동시에 연골 분화를 촉진하게 된다. 나노입자의 사용으로 인해 암세포의 줄기세포능이 증가하는 것이다. 이 단점을 극복하기 위한 방법으로 세포막 유래 나노입자에 압타머를 부착한다. 해당 압타머는 Notch-1 시그널을 저해하는 압타머이다. Notch-1 신호는 혈관 신생을 유도함으로써 암의 성장 및 전이에 관여하는 동시에, 연골 발생의 초기 과정에서 collagen type 2의 전사를 저해함으로써 연골 분화를 저해한다. 따라서 Notch-1 신호를 저해할 경우, 반대로 혈관 신생을 방지하고 연골 분화 저해를 막음으로써 암의 성장을 막는 동시에 연골 보호가 가능해지는 것이다[2].

위와 같이 양면성을 갖도록 설계된 Notch-1 신호 억제 세포막 유래 나노입자는 이번 연구에서 암 성장억제와 후두 연골 보호가 동시에 필요한 후두암 모델을 위주로 적용하여 후두암과 연골의 이중 치료 효과를 입증하였다. 생체친화적 재료인 세포막 유래 나노입자를 통하여 임상적 활용 가능성을 보인 이번 연구는 후두암 치료와 더불어 후두 연골 보호 및 구조 유지에 탁월한 성과를 보이므로, 절제 시 삶의 질과 재활 과정에 있어 환자에게 큰 불편함을 초래하는 기관인 후두의 기능 보전에 있어 획기적이다. 암 조직 내부의 Notch-1 신호를 타겟 삼아 진행하는 연구이므로, 후두암에 국한되지 않고 다양한 종류의 암에 대한 범용성을 지닌다. 또한 압타머가 높은 특이성을 가지며 항체보다 낮은 부작용을 가진 다는 점에서 다른 질환에 대한 표적 치료제로서의 활용도가 높다[3].

2. 연구 방법

실험에 제작되어 사용된 세포막 유래 나노입자 CMNP, cell membrane derived nanoparticle은 세브란스 병원의 10살 미만 아이들의 편도 검체로부터 분리한 세포로 (IRB No. 4-

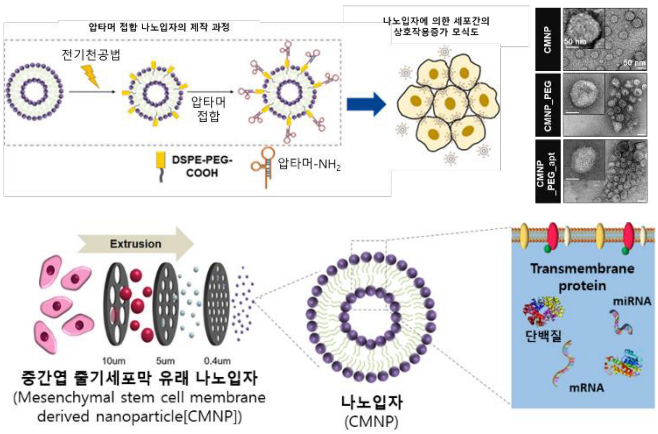


그림 1. 압타머가 부착된 세포막 유래 나노입자의 개발

2019-1260), 높은 생장속도 효율을 가진 줄기세포인 TMSC, tonsil-derived mesenchymal stem cells로부터 size extrusion 과정을 거쳐 제작되었다. 제작된 나노입자의 특성을 DLS 및 TEM을 통해 약 100nm의 크기를 가진 것을 확인하였다. 압타머 접합은 Invitrogen 사의 Neon Electroporation System 장비에서 1400V, 2ms, 2 pulses의 조건으로 전기천공법을 진행하였다.

위와 같이 제작한 세포막 유래 나노 입자의 구조적 특성 연구로 cadherin 분석 및 hypoxia 환경 인자의 western blot 및 형광 정량이 진행되었다. 또한 Notch-1 억제 압타머 접합 세포막 유래 나노입자를 처리 시의 혈관형성 억제 효과 및 연골재생효과를 confocal 이미징 및 VEGF, GAG의 정량, 항암 인자들의 PCR 결과를 통하여 확인하였다. 또한 IVIS 이미징을 통한 타겟팅 효과의 확인 및 Notch-1 하위신호 인자, 혈관신생 유도 인자, 증식 및 세포사멸 인자들에 대한 PCR 결과를 통하여 항혈관신생 및 암 성장억제 효과를 확인하였다. 조직학적 분석을 통하여 암 성장 억제와 연골보호 효과를 정량하였다.

3. 연구 결과

세포 간의 상호작용 증가에 의해 저산소 환경이 유도된 것을 확인하기 위한 실험으로, 대표적인 접착연접 단백질인 cadherin이 보존된 나노입자를 세포에 처리하여 세포 집단이 1.5배 단단해진 것을 확인하였다. 해당 세포 집단 내부에서 저산소 유도인자인 HIF-1a의 발현이 대조군에 비해 1.8배 증가하였음을 확인하였다.

Notch-1 신호 억제 세포막 유래 나노입자 CMNP_PEG_apt가 실제로 암세포의 줄기세포능을 저해하였는지 확인을

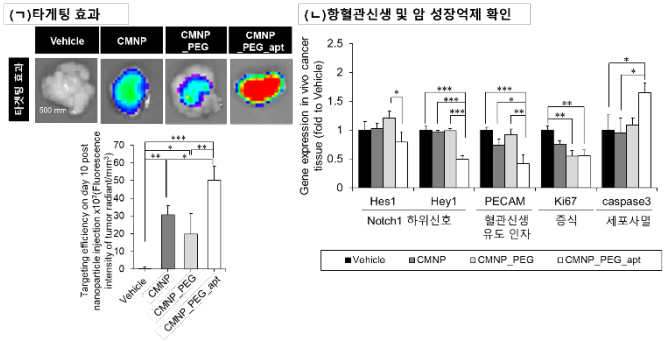


그림 2. CMNP_PEG_apt의 암 표적 치료 확인

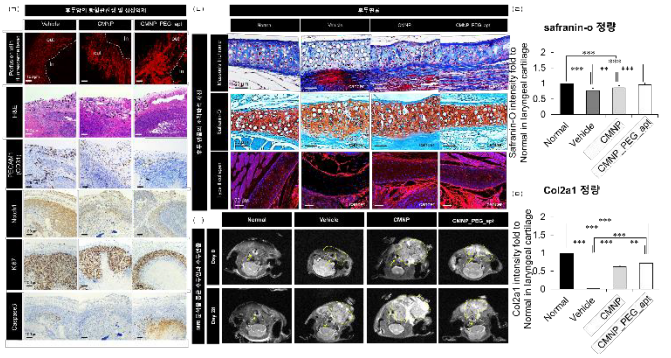


그림 3. CMNP_PEG_apt의 혈관 형성 억제를 통한 암 성장 및 연골 손상 억제 효과 평가

위해 human melanoma cell (A375P)에 CMNP_PEG_apt를 처리한 결과, 세포의 상호작용이 증가됨과 동시에 Notch-1 신호가 억제되어 혈관신생 관련 인자의 발현이 1.9배 감소하였으며, 암세포의 사멸은 4.9배, 연골 분화는 5.9배 증가하였다.

마우스에 후두암을 이종이식한 동물모델에서 형광 담지한 CMNP_PEG_apt를 복강 내로 주입하여 표적 치료 효과를 확인한 결과, CMNP, CMNP_PEG, CMNP_PEG_apt 그룹 중 CMNP_PEG_apt의 실제 암 타겟팅 효율이 50% 이상으로 가장 높았으며, gene expression 확인 결과로도 암의 성장 또한 54% 억제되었음을 확인하였다.

특히, 마우스 후두암 모델에서 CMNP_PEG_apt를 주입 후 조직을 적출 하여 형광 신호 분석과 조직학적 평가를 통해 확인한 결과, PECAM1 발현량 확인을 통해 CMNP_PEG_apt는 40.1% 암의 항혈관신생 과정으로 암의 성장을 46% 억제한 것을 확인하였으며, 동시에 후두 연골의 손상이 보호됨을 MRI와 조직학적 평가에서 확인할 수 있었다.

4. Acknowledgements

This work was also supported by the Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (2019R1A2C22010802 and 2021R1A6A3A13044778), the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) (RS-2020-KD000152) and the Brain Korea 21 PLUS Project for Medical Science, Yonsei University.

5.참고 문헌

[1] a) J. M. Heddleston, Z. Li, J. D. Lathia, S. Bao, A. B. Hjelmeland, J. N. Rich, Br. J. Cancer 2010, 102, 789; b) G.-Z. Qiu, M.-Z. Jin, J.-X. Dai, W. Sun, J.-H. Feng, W.-L. Jin, Trends Pharmacol. Sci. 2017, 38, 669; c) B. Keith, M. C. Simon, Cell 2007, 129, 465.

[2] T. J. Mead, K. E. Yutzey, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009, 106, 14420.

[3] a) E. J. Hoffman, Cancer and the Search for Selective Biochemical Inhibitors, CRC Press, Boca Raton, FL, USA 2007; b) H. Brem, J. Folkman, J. Exp. Med. 1975, 141, 427.

P-189

생물 의학을 위한 실크 시드 Au 초박형 금속 필름에서 조정 가능한 플라즈몬 모델링

즈하 라케시 쿠마르[1], 김성환[1,2,*]

한양대학교 융합전자공학부[1],

한양대학교 생체공학부[2]

Modeling tunable plasmons in silk-seeded Au ultrathin metal films for biomedicine

Rakesh Kumar Jha[1], Sunghwan Kim[1,2,*]

[1]Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea.

[2]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea.

[*]skim81@hanyang.ac.kr

Abstract

The plasmonic interactions of electrons and photons showcase huge alterations at the nanometer scale than in their bulk orientations. Ultrathin metal films (UTMFs) allow significant tunability of plasmon resonance wavelengths thanks to their unique structural, optical, and dielectric characteristics. However, true two-dimensional plasmonics in Au is painstakingly difficult due to the inaccuracy in producing large areas of sufficiently thin continuous films. Nonetheless, seed-mediated deposition method using silk-seeding can allow percolation even at 1 nm thickness, manifesting plasmons with large electrical tunability. The unique traits of the seeding silk protein layer can help Au UTMF structures propound novel means to control photons at nanoscales. Here, we report a seed-mediated Au UTMF deposition model where 95 nm cross-linked silk protein seeding layer is deposited on CaF_2 substrate before final Au deposition through the island growth mode. The finite-difference time-domain (FDTD) simulated results show resonance peaks at 1.5-5 μm shifted by hundreds of nanometers. Our Au UTMFs can be used in electro-optically tunable surface plasmonic applications such as plasmon probe spectroscopy, temperature control via IR control, and optical biosensing based on plasmonic nanosensor.

1. Introduction

The excitations of gold (Au) nanoplasmons have promising applications in the photonics industry for plasmon probe spectroscopy, temperature control via IR control, optical biosensing based on plasmonic nanosensors [1-3]. These plasmonic applications can quite easily be achievable from active electro-optic tunability in ultrathin gold films (Au UTMFs). These Au UTMFs, however, show poor and inconsistent adhesion when interfaced with dielectric. To achieve the mechanically stable, ultra-thin, ultra-smooth, and continuous Au films with sufficiently small *t* over a large area, copper, titanium or chromium adhesion layers can work, and in fact, R. A. Maniyara, *et. al.* demonstrated electro-optic tunable plasmons in gold UTMFs using copper as a seed layer [4]. This, unfortunately, provides deteriorated optical properties of pure Au.

Here, we report a silk protein seeding layer to enhance the adhesion at the Au–dielectric interface, thus obtaining percolation in Au UTMFs even at 1 nm thickness. The Au films that were deposited onto the silk layer exhibited improved adhesion, electrical conductivity, and optical transparency, confirming successful generation of nanostructured surface plasmonic resonators.

2. Materials and Methods

In the schematic diagrams of the surface plasmonic crystals (SPCs), the top layers are 1 nm, 3 nm, 6 nm, and 15 nm Au respectively [Fig. 1a,b,c,d and 3a,b] and 3 nm [Fig. 2a,b], deposited above a cross-linked silk layer.

To investigate the optical behavior of the proposed SPC, the numerical solutions were performed by employing a finite-difference time-domain method (Lumerical FDTD Solutions). The periodic boundary condition was used in the x and y directions, and perfect matching layers (PMLs) were applied on the top and bottom boundaries of the simulation unit cells. For structure excitation, a plane wave source normally launched to the Au layer was used. The plane wave covered a wavelength range of 0.2-1.2 μm [Fig. 1a,b,c,d] and 1-5 μm [Fig. 2a,b and 3a,b]

3. Results

Figure 1 shows the UV/VIS/NIR plasmons in ultrathin metal films where silk-seeded Au UTMFs were deposited on fused silica substrates. Fig. 1e,f show the spectra of the Au SPC in UV/VIS/NIR region. The resonance occurred at the Au surface as the plane wave light source came in. As we can observe, the more is the Au UTMF thickness, the more is the reflection, that is, the less is the transmission. The reflection dip was around 470 nm that occurred due to the inter-band transitions, where some of the valence band electrons got promoted to the conduction band, causing some absorption in 470 nm region. For patterned Au UTMFs, the transmission dip was around 1180 nm, 905 nm, 805 nm, and 640 nm for 1 nm, 3 nm, 6 nm, and 15 nm Au UTMFs respectively.

Figure 2 shows the NIR plasmons in 3 nm Au UTMF where 1 nm Cu-seeded Au UTMFs were deposited on CaF_2 substrates. The simulated spectra of the UTMF nanopatterned surface showed plasmonic resonances from NIR to MIR [Fig. 2c,d] and the transmission spectra in this case is comparable to the 95 nm silk-seeded Au UTMF [Fig. 3e].

Figure 3 shows the NIR plasmons where silk-seeded Au UTMFs were deposited on CaF_2 substrates. As the Au UTMF

thickness increased, the plasmonic resonances shifted towards the shorter wavelength. The transmission dip increased with period (W) increment and dip increment was rapid for 1 and 3 nm Au, and for W = 800 nm, it was more than 4 μm for 1 nm Au [Fig. 3c] and less than 4 μm for 3 nm Au [Fig. 3e]. The transmission dip increment slowed down for thickness above 3 nm and the dip was almost 3 μm for 6 nm Au [Fig. 3g], and less than 2 μm for 15 nm Au [Fig. 3i].

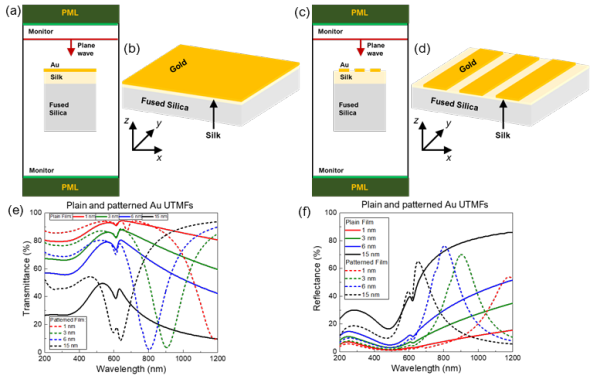


Fig. 1. UV/VIS/NIR plasmons in Au UTMFs. a,b,c,d, Conceptual view for plain and patterned Au UTMF, e,f simulated spectra of silk-seeded UTMF nanostructures showing UV to VIS to NIR plasmonic resonances for period *W* and thickness *t* = 1/3/6/15 nm.

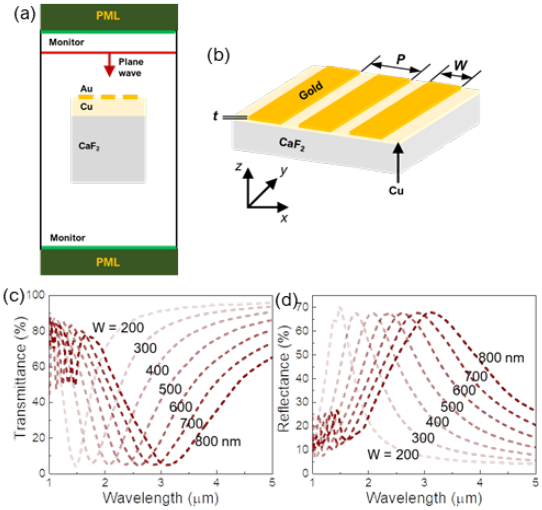


Fig. 2. IR plasmons in UTMFs. a,b, Conceptual view, c,d simulated spectra of Cu-seeded UTMF nanostructures showing NIR to MIR plasmonic resonances for period *W* and thickness *t* = 3 nm.

4. Conclusions

Our results exemplify surface plasmons in ultrathin gold films, ranging the plasmon regime from UV to visible to IR wavelengths and provide broad dynamically tunable optical responses. The plasmonic properties of the Au UTMFs, when used at industrial scale, can facilitate applications in plasmon probe spectroscopy, temperature control via IR control, and optical biosensing based on plasmonic nanosensors.

5. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음.

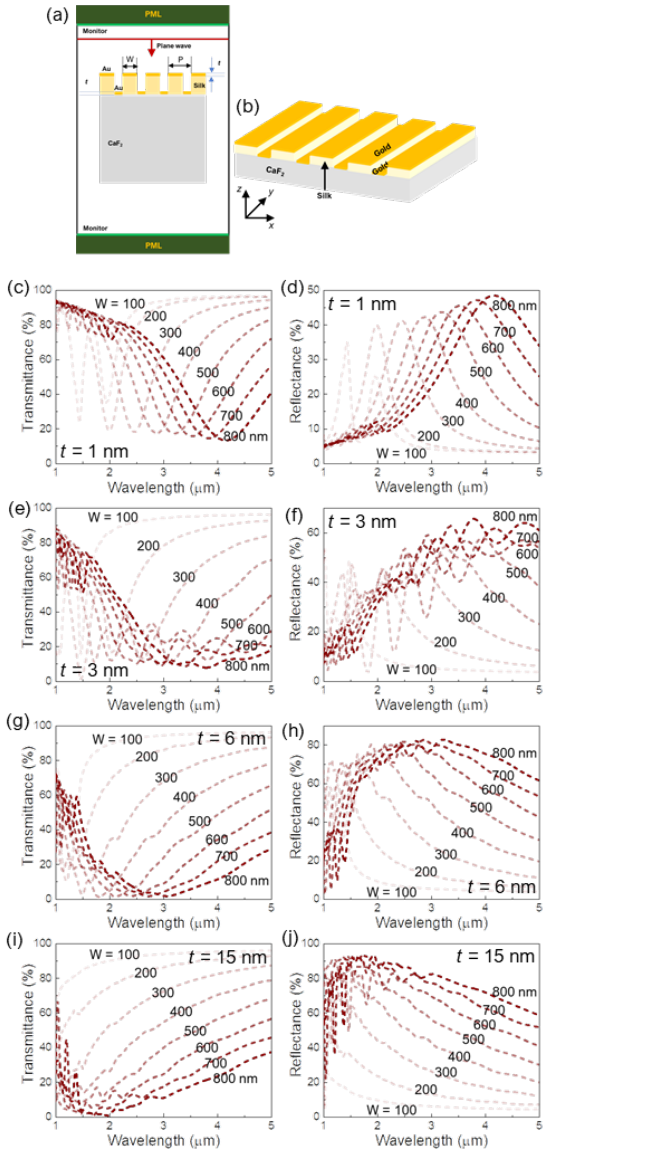


Fig. 3. IR plasmons in UTMFs. a,b, Conceptual view, c,d,e,f, g,h,i,j, Simulated spectra of silk-seeded Au UTMF nanostructures showing NIR to MIR plasmonic resonances for period *W* and thickness *t* = 1/3/6/15 nm.

6. References

[1] K. Zhang Y. Bao, M. Cao, S. I. Taniguchi, M. Watanabe, T. Kambayashi, T. Okamoto, M. Haraguchi, X. Wang, K. Kobayashi, H. Yamada, B. Ren, and T. Tachizaki. "Low-background tip-enhanced Raman spectroscopy enabled by a plasmon thin-film waveguide probe." *Analytical Chemistry*, *93*(21), 7699-7706, 2021.

[2] S. Ganesan, S. Maricot, J. F. Robillard, E. Okada, M. T. Bakouche, L. Hay, and J. P. Vilcot. "Plasmonic layer as a localized temperature control element for surface plasmonic resonance-based sensors." *Sensors*, *21*(6), 2035, 2021.

[3] C. Jin, Z. Wu, J. Molinski, J. Zhou, Y. Ren, and J. X. Zhang. "Plasmonic nanosensors for point-of-care biomarker detection." *Materials Today Bio*, 100263, 2022.

[4] R. A. Maniyara, D. Rodrigo, R. Yu, J. Canet-Ferrer, D. S. Ghosh, R. Yongsunthon, D. E. Baker, A. Rezikyan, F. J. G. D. Abajo, and V. Pruneri. "Tunable plasmons in ultrathin metal films." *Nature Photonics*, *13*(5), 328-333, 2019.

P-190

전기화학 산화처리를 통한 탄소나노튜브 섬유의 기계적 및 전기화학 성능 향상 연구

이재명[1,2], 김선정[2*], 최창순[1*]

동국대학교 융합신소재공학과[1]

한양대학교 융합전자공학과[2]

Fully-Activated Carbon Nanotube Yarn with Electrochemical Oxidation via Enhanced Actuation and Capacitance

Jae Myeong Lee[1,2] , Seon Jeong Kim[2*], Changsoon Choi[1*]

[1]Department of Energy and Materials Engineering, Dongguk University-Seoul, Republic of Korea

[2]Center for Self-Powered Actuation, Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Seoul, South Korea

*Seon Jeong Kim, E-mail: sjk@hanyang.ac.kr,

*Changsoon Choi, E-mail: cschoi84@dongguk.edu

Abstract

Many attempts have been made to activate carbon nanotube (CNT) yarns to enhance their properties. However, a homogeneous and holistic activation approach that reflects the of CNT yarns with individual nanotubes is still challenging. Herein, a simple activation method is demonstrated to effectively active individual bundles in CNT yarns via an electrochemical activation. The pure CNT yarns are subjected electrochemical voltage (vs. Ag/AgCl) in aqueous electrolyte. The electrolyte infiltration during the process causes swelling of the CNT yarns, implying activation of the entire yarn functionalized with oxygen-containing groups. This activated CNT yarns exhibit 986 revolutions/m hydration-driven torsional actuation and a 25-folded capacitance improvement.

1. Introduction

The carbon nanotube (CNT) yarns fabricated from the forest-drawing [1] have great potentials in actuator and energy storing device due to unique structure. On the macroscale, aligned CNTs absorbed the stress applied during yarn fabrication and on the microscale, the bundles and bundle gaps inside the yarns provided enormous surface area for electrochemical reactions. However, the chemical inertness of graphitic structure remained main obstacles for practical uses of CNT yarns.

To overcome this limitation, it is required to fully activate the CNT yarns with functionalization treatments. Oxygen plasma oxidation treatment has been used to functionalize CNTs. The plasma formed defective sites and introduce the oxygen-containing functional groups on the nanotube. However, the short penetration depth of plasma restricts to modify the deep inside of yarns and their short lifetimes are not sufficient to reach the deep region [2]. For these reasons, attaining fully activated CNT by plasma treatments has not been reported recently.

Electrochemical treatment can be a solution. When an electrical potential is applied to the CNT yarn in the electrolyte, the electrolyte reaching inner bundles by electrostatic force caused a holistic reaction on the entire surface area, achieving construction of oxygen containing groups on the CNT yarn [3]. In this perspective, electrochemical oxidation is suitable treatment.

We proposed fully activated CNT yarns with the improved mechanical actuation and capacitance by electrochemical oxidation. Thanks to full activation of CNT, yarn actuator provided a torsional stroke of 960 turns/m and a peak rotary speed of 933 rpm. Moreover, the yarn supercapacitor showed enhanced areal capacitance of 72.8 mF/cm^2. We expect these full-activated CNT yarns to be a promising electrodes for constructing advanced yarn-based applications.

2. Method

First, 2-cm-wide and 5-cm-long CNT sheets, drawn from a CNT forest (height of about 280 μm), were stacked to a layered structure. Then, one end was attached to the motor tip of twisting machine and the other end was supported by load of 3 g. Inserting twists of 1000 turns per meter, uniform CNT yarns (diameter of 224 μm) were fabricated. For a electrochemical process and performance characterization, both the ends of the CNT yarns (length of 1 cm) were connected to Cu wires (diameter of 180 μm) and then chemically tethered using an epoxy glue. The electrochemical process was performed using a three-electrode electrochemical system consisting of the CNT yarn (working electrode), Ag/AgCl (reference electrode), a Pt mesh (counter electrode), and 0.1 M Na_2SO_4 (aqueous electrolyte). Next, a potentiostatic voltage (vs. Ag/AgCl) was applied using an electrochemical analyzer.

3. Result

Twist-spun yarns were prepared by continuously spinning a bunch of CNTs derived from a vertically grown forest. The as-prepared CNT yarns exhibited a single helix structure with highly aligned CNT bundles, revealing a constant bias angle (Figure 1-(i)). The setup of electrochemical process had a three-electrode system consisting of the twisted CNT yarns as the working electrode, an Ag/AgCl reference electrode, and a Pt mesh counter electrode immersed in a 0.1 M Na2SO4 aqueous electrolyte. The process was conducted by applying a potentiostat voltage to the two-end tethered working electrode. When a bias voltage was applied, the nano-gaps in the aligned CNTs within the yarn underwent a drastic expansion with the increased internal pressure. With the progress of the expansion, the massive electrolyte infiltration into the yarn assisted by capillary forces induced swelling of the CNT interlayers, resulting in an increase in the yarn volume (Figure 1-(ii)). Interestingly, treated CNT yarns after drying exhibited

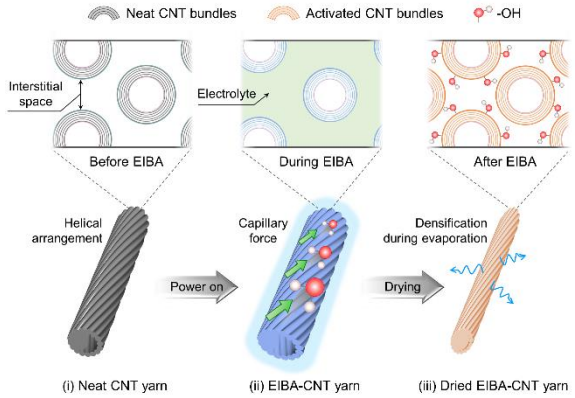


Figure 1 Schematics and cross-sectional views of the twisted CNT yarn after the electrochemical process and drying, showing internal activation with hydroxyl group formation of the (i) neat CNT yarn with a helical arrangement, (ii) EIBA-CNT yarn with capillary force, and (iii) dried EIBA-CNT yarn with evaporation-induced densification (scale bar: 100 μm).

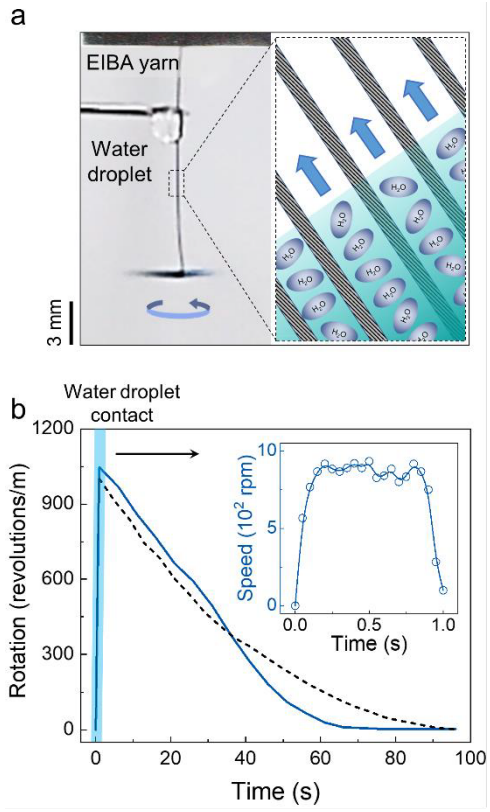


Figure 2 a) Photograph of the treated CNT yarns with a paddle when in contact with a water droplet, and an enlarged view showing the water diffusion along the nano-gaps. b) Comparison of time-dependent torsional stroke CNT yarns under water and moisture. Inset: time-dependent rotary speed within the blue region.

completely different morphological changes, including yarn shrinkage, which is attributed to the surface tension-based densification that occurs during water evaporation (Figure 1-(iii)).

Because of large hydro-volume changes, the yarns can exhibit a mechanical actuation. We further investigated the hydration-driven torsional actuations of the treated CNT yarns as a proof of the CNT bundle activation with a high water interactivity

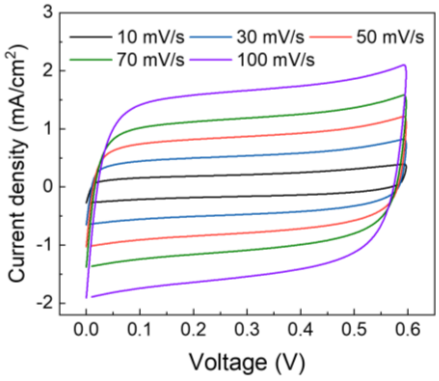


Figure 3 CV curves of the E/E cell supercapacitor, measured from 10 to 100 mV/s.

and compared them with those of the neat CNT yarn. Benefiting from such a sensitive response against water molecules, our CNT yarns also produced an excellent rotation in response to water droplets (left image in Figure 2a). Especially, the nano-channels between the condensed CNT bundles enabled a rapid water diffusion along the helical direction with yarn volume expansion (right image in Figure 2b). As shown in Figure 2b, when the entire body (length of 15 mm) of treated CNT yarn was in contact with a water droplet, a torsional stroke of ~14.8 rotations (986 revolutions/m) (solid line) was observed for a hydration time of ~1 s. This observed torsional stroke was similar to that (966 revolutions/m) obtained under a 95 % RH (dashed line). The corresponding maximum rotary speed was 933 rpm (97.7 rad/s) (inset of Figure 2b).

The CV curves measured with scan rates from 10 to 100 mV/s for the E/E cell supercapacitor are presented in Figure 3. The rectangular-like CV curve without any faradaic redox peak is well consistent with the energy storage mechanism of an electrochemical double-layer capacitor, made from CNT, and the pseudocapacitance of the oxygen-containing groups. High areal (72.81 mF/cm2) and linear capacitances (3.75 mF/cm) were achieved at the 10 mV/s scan rate (25-folded capacitance improvement).

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF-2021R1A2C2005281 and NRF-2022R1F1A1064550) and the Creative Research Initiative Center for Self-powered Actuation in the National Research Foundation 과제의 지원을 받아 수행하였음.

5. Reference

[1] M. Zhang, K. R. Atkinson, R.H. Baughman, “Multifunctional Carbon Nanotube Yarns by Downsizing an Ancient Technology” *Science*, Vol. 306, p.1358-1361, 2004

[2] J. P. Boudou, J. I. Paredes, A. Cuesta, A. M. Alonso, J. M. D. Tascón, “Oxygen plasma modification of pitch-based isotropic carbon” *Carbon,* Vol 41, p.41-56, 2003

[3] E. Senokos, M. Rana, C. Santos, R. Marcilla, J. J. Vilatela, “Controlled electrochemical functionalization of CNT fibers Structurechemistry” *Carbon,* Vol.142, p.599-609, 2019

P-191

2가지 극한 응용을 위한 계층적 코일-플라이 섬유: 초신축성 센서 및 슈퍼커패시터

손원경[1,2], 서동석[2], 최창순[1*]

동국대학교 융합에너지신소재공학과[1]

성균관대학교 에너지과학과[2]

Hierarchical Coil-Ply Fibers for Two Extreme Applications: Super-Stretchy Sensors and Supercapacitors

Wonkyeong Son[1,2], Dongseok Suh[2], Changsoon Choi[1]

[1]Department of Energy and Materials Engineering, Dongguk University-Seoul, Seoul 04620, Republic of Korea

[2]Department of Energy Science, Sungkyunkwan University, Suwon 16419, Republic of Korea

[*]cschoi84@dongguk.edu

Abstract

Stretchable electronics with sensory and conductive features are highly desirable for their diverse wearable applications. Herein, ultrastretchable hierarchical coil-ply yarn with tunable electrical properties is designed by simple over-twisting of a bunch of unit yarns consisting of spandex-core yarn and carbon nanotube sheath. The synergy of hierarchical coil geometry and highly arranged ply assembly along the helical direction enables the multi-ply hierarchically coil yarn excellent stretchability (~1,000%). Inducing the difference of the coil index (the ratio of the coil diameter to the diameter of the unit yarn within the coil) according to the number of plies, we demonstrate the dual-functional potential of the multi-ply yarn as strain sensors and supercapacitor electrodes. The hierarchical coil sensor (composed of single-ply yarn) exhibits a sensitive resistance response against various deformations (e.g., stretching, bending, and blowing), and the hierarchical coil electrode (composed of 9-ply yarn) is utilized in superelastic supercapacitors (specific capacitance of 1.32 mF cm-1) with capacitance retention of 95% at 800% strain.

1. Introduction

Despite the outstanding performance (e.g., excellent mechanical robustness, deformability, and wearability) of previously reported yarn-shaped conductive polymer composites (CPCs) in which conductive fillers are well blended with an elastomeric polymer matrix [1], there are still two constraints that limit a wide range of applications. On the one hand, there seems to be a dilemma in independently controlling the degree of their piezoresistive response to strain (i.e., sensitivity) while maintaining high mechanical elasticity [2], which is of crucial importance to develop high-performance CPCs devices. The other is that the active materials in CPCs are encapsulated by the dielectric polymer backbone, making interfacial interactions with the external environment difficult, especially when used in an electrolyte-based device (e.g., supercapacitors or batteries)

We introduced a facile, simple strategy to manufacture dual-functional and ultrastretchable multi-ply yarns with a “hierarchical coil” architecture. To ensure prominent accessibility to diverse interfaces, an elastic core-conductive sheath structural unit yarn was adopted. By controlling the number of plies (from 1 to 9) in a hierarchical coil architecture, we confirmed the difference in the coil morphology-dependent piezoresistive response of the yarn with ultrahigh stretchability (~1,000%). To verify the effect of our strategy in versatile applications, we fabricated highly stretchable strain sensors (composed of single-ply) with high sensitivity and supercapacitors (composed of 9-ply) with high storage capacity and strain endurance.

2. Results and Discussion

2.1. Fabrication of hierarchical coil-ply yarns

Figure 1 shows schematic illustrations of a hierarchical coil-ply yarn. Each elemental unit yarn had a core-sheath structure where spandex yarns as an elastic core were wrapped by carbon nanotube (CNT) sheets as a conductive sheath. Pre-strain (400% in tensile direction) was applied to spandex core yarns before wrapping with CNT sheath layers that were continuously drawn from multiwalled nanotube (MWNT) forests [3]. The micro-buckled core-sheath unit yarns were then highly deformable by inserting a continuous twist for multi-ply coiling. The multi-ply coiling process can be classified into three simple steps. The first step is an arrangement of these buckled unit yarns into a helically organized yarn (called “ply yarn”, Figure 1-(i)) through a twist insertion. The second step is coiling of the plied yarns (called “coil-ply yarn”, Figure 1-(ii)), and the coils are fully transformed along the axial direction when the inserted twisting number exceeds a critical value. In the last step, after continuous application of twisting, the plied, coiled yarns undergo coil formation once again (called “hierarchical coil-ply yarn”, Figure 1-(iii)), and the hierarchical coils are created sequentially and compactly arranged along the axial direction.

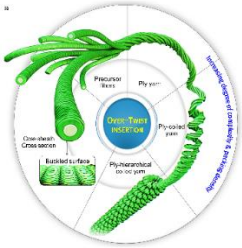


Fig. 1. Schematic illustration of the fabrication of hierarchical coil-ply yarns

2.2. Structural analysis and geometrical model for coiled multi-ply yarn straining

To explore the underlying reason for the ply number-dependent resistance variation of the yarn with tensile strain, we traced the structural transformation of the yarn during the coiling (Figure 2a). The optical image results suggested, in terms of morphology, the coil index (D/d, the ratio of the coil diameter to the diameter of the unit yarn within the coil) was inversely proportional to the ply number so that the coil index was decreased from 1.92 up to 1.35 when the ply number wa increased from 1 to 9 (Figure 2b). Length-normalized resistance of the yarn (R(ε)/L0, where L0 is the initial length of the non-twisted yarn) significantly decreased when all yarns were completely hierarchically coiled. For unit yarns with single-ply, the initial linear resistance (358.9 Ω cm-1) decreased abruptly (53.9 Ω cm-1) during the fully coiling, then changed little over the fully hierarchical coiling. This is because that the increased inter-coil contact area after coil formation contributed mainly to the expansion of the electrical pathway along the yarn length. More interestingly, the initial resistance and reduced resistance change during complete coiling can be minimized by increasing the ply numbers. The unit yarns with 9-ply exhibited a much lower initial linear resistances by 41.1 Ω cm-1, and the decreased resistance change after fully coiling was 29.6 Ω cm-1, which was 9.7% compared to the single unit yarn. This low resistance change value of the 9-ply unit yarn during fully coiling is probably due to the low coil index which determines the contact area between coils. Based on these facts, a simplified model of electrical conductive of coil yarn (for single and 9-ply) during the stretching process is illustrated in Figure 2c. In the initial state, an electron transport occurred into a direct pathway through adjacent coil contact. After being stretched to strain, the separation between coil loops emerged with micro-gaps. As a consequence, the decrease in the contact area between coils causes indirect electron transport along the coil loop, resulting in a smaller electrical pathway in the longitudinal direction of the yarn. This tendency is more evident for single-ply yarn with a high coil index. As shown in Figure 2d, we identify a correlation between resistance variation and the inverse coil index, showing a much higher coil index displays larger resistance change under tensile strain.

From the above analysis, the hierarchical coil-ply yarns can be utilized into two modes depending on the ply number: One is an ultrastretchable and sensitive strain sensor consist of a single-ply hierarchical coil yarn with high resistance variation against a wide tensile strain range, the other is a conductive and elastomeric electrode composed of 9-ply hierarchical coil yarn with high quality factors (percent strain divided by percent resistance change), as shown in Figure 2e.

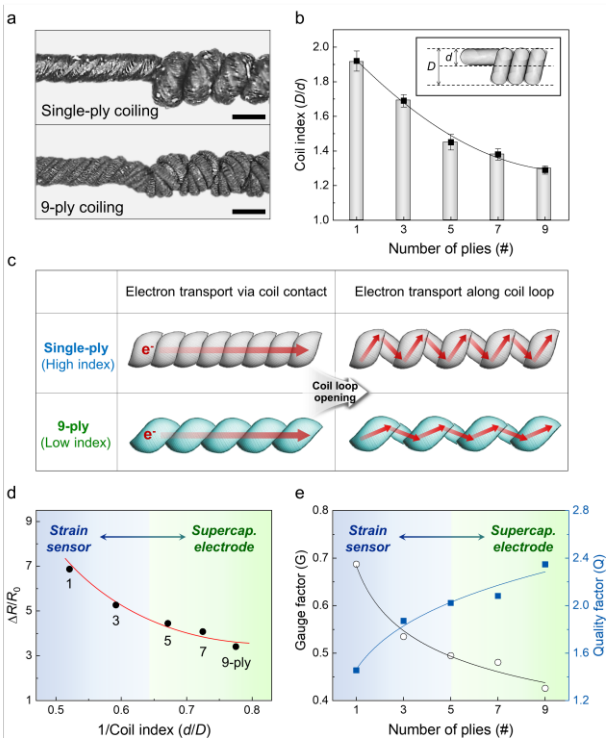


Fig. 2. Geometrical modeling of straining the coiled multi-ply yarns and structural analysis of macroscopic coils

3. Conclusions

In summary, we prepared a hierarchical coil-ply yarn with ultrahigh stretchability and adjustable electrical property. Benefiting from hierarchical structure design and scalable coil index principle, the hierarchical coil-ply yarn demonstrated the existence of highly stretchable strain sensors and supercapacitors depending on the number of plies (from 1 to 9). The single-ply hierarchical coil yarn exhibited satisfactory signal responses to multiple deformations as a sensitive strain sensor. Moreover, the 9-ply hierarchical coil yarn showed excellent resistance recoverability and stability within maximum stretching (800%), enabling the utilization into superelastic supercapacitor electrodes. On the basis of these demonstrations, our design for fabricating stretchable yarn-based electronic devices may innovative strategies for promising applications such as wearable electronics, soft robots, and intelligent actuators.

4. Acknowledgements

This work was supported by the Basic Science Research Programs through the National Research Foundation of Korea (NRF-2021R1A2C2005281 and NRF-2022R1F1A1064550).

5.참고 문헌

[1] Jang, S. J. *et al*. Carbon-Based, Ultraelastic, Hierarchically Coated Fiber Strain Sensors with Crack-Controllable Beads. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **11**, 15079–15087 (2019)

[2] Andews, R. & Weisenberger, M. C. Carbon Nanotube Polymer Composites. *Curr Opin Solid State Mater Sci* **8**, 31–37 (2004)

[3] Zhang, M., Atkinson, K. R., Baughman, R. H. Multifunctional carbon nanotube yarns by downsizing an ancient technology. *Science* **306**, 1358-1361 (2004).

다공성 구조위에서의 조골세포와 혈관세포의 증식 및 상호작용

정아라[1,2*], 이은숙[3], 임도형[1, 3¶], 권보미[1¶]

세종대학교 기계공학과 [1], 가톨릭대학교 의생명건강과학과[2], 알엔엑스㈜[3]

proliferation and interaction of human osteoblasts and human endothelial cells on porous structures

Ara Jung[1,2*], Eunsuk Lee[3*], Dohyung Lim[1,3¶], Bomi Gweon[1¶],

[1]Department of Mechanical Engineering, Sejong University, Republic of Korea.

[2]Department of Biomedicine & Health Sciences, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea.

[3]RNX, 209 Neungdong-ro Gwangjin-gu, Seoul, Republic of Korea.

[¶]dli349@sejong.ac.kr [¶]bgweon@sejong.ac.kr

Abstract

Owing to increasing interest in cementless biological fixation, a lot of effort has been devoted to develope a highly functional porous structure on an implant surface. Here, we investigated the effect of various pore size on the osseointegration and angiogenesis of implant. To investigate the efficiency of osseointegration and angiogenesis *in vitro on* different pore size, titanium-based specimens with four different porous size were designed and fabricated using 3D metal printing method. After 3D printing of four types of specimens according to the pore size, the pore size and connectivity were measured. Saos-2 proliferation increased on the specimens with large pore size. On the other hand, HUVEC proliferation increased on the specimens with small spore size. Saos-2 cells also exhibited enhanced osteoblast differentiation efficiency on large size porous structure. And The proliferation of HUVECs increased when treated with Saos-2 exosomes grown on large pore sizes specimens. Collectively, these results show that pore size can be one of the key factors in osseointegration, thus suggest that proper arrangement of pore size can be important when fabricating a porous structure for implants.

1. 연구 배경

정형용 임플란트의 경우 전통적인 방식은 bone cement를 도포하여 임플란트를 골조직에 고정하는 방식이다. 그러나 사용기간이 길어지고 지속적인 물리적 힘이 가해지면서 이러한 cement 계면에서 염증이 발생할 수 있으며 결합이 느슨해지는 등의 문제가 발생할 수 있다[1, 2]. 이에, 최근에는 임플란트 표면을 다공성 구조로 만들어 골조직이 임플란트 안쪽으로 자라 들어올 수 있도록 디자인하여 골조직과의 생물학적 고정을 유도하는 방식이 주목받고 있다[3].

기존연구에 의하면 조골세포가 붙어 자라는 다공성 구조체의 공극크기에 따라 증식특성이 달라질 수 있다고 알려져 있으며, 혈관세포의 경우에도 세포가 자라는 scaffold의 공극크기에 따라 증식 특성이 달라질 수 있다고 알려져 있다. 그러나 조골세포와 혈관세포는 본질적으로 다른 세포이므로 각 세포에서 최적 공극크기는 다를 수밖에 없다. 따라서 본 연구의 목표는 조골세포와 혈관세포의 증식을 함께 유도할 수 있는 최적의 다공성 구조 임플란트를 개발하는 것이며, 이를 통하여 임플란트 식립 직후 골조직과 임플란트 접촉영역에서 충분한 고정력 및 초기안정성을 갖는 정형외과 임플란트의 디자인을 찾고자 하였다.

2.연구 방법

1) 시편 제작

최적의 공극크기를 찾기 위하여 다양한 공극 크기(400, 600, 800, 1000 μm)를 가진 임플란트를 제작함. 시편은 powder-bed fusion(PBF) 방식의 금속3D 프린터를 사용하여 (M290, EOS)를 이용하여 제작되었으며, 모든 시편은 Ti-6Al-4V powder (grade 23, ASTM F136)를 활용하였다. 시편 사이즈는 세포배양시 사용되는 plate내 well 크기에 맞춰서 직경 14.6 mm, 높이 4.0 mm로 제작하였다. 디자인에 맞추어 제작이 잘 되었는지 확인하기 위하여 Micro-CT 단층촬영 후 단층 이미지로 3D복원하여 공극 특성을 분석하였다.

2) 세포 배양

실험에는 Saos-2(인간유래 조골세포주)와 HUVEC(인간유래 혈관내피세포)을 사용하였다. Saos-2는 한국세포주 은행에서 구입하였고 HUVEC은 Lonza에서 구입하였다. Saos-2는 MEM media(10% FBS, 1% Anti-Anti 첨가)로 배양하였고, HUVEC 세포는 EBM media(EGM-2 kit 첨가)로 배양하였다.

3) 세포 증식 특성 측정

각 시편 위에서의 증식 특성을 평가하기 위해 CCK-8 assay kit을 사용하였다. 세포를 seeding하기 전 PBF로 제작된 시편을 초음파 세척 및 멸균한 후 24 well plate에 넣은 뒤 세포를 seeding하고 총 14일간 배양하였다. 이때 24 well plate 바닥에 세포가 붙어 자라는 것을 최소화하기 위하여 세포배양용 표면처리가 되지 않은 well plate를 사용하였다. 세포 배양 후 각 3, 7, 10, 14일에 CCK-8 assay kit으로 세포 증식 양상을 측정하였다. CCK-8 assay에 제공되는 매뉴얼을 따라 시약을 세포와 반응시켰으며 microplate reader를 이용하여 450nm 파장에서 흡광도(OD)를 측정하였다. 세포 증식 실험은 Saos-2와

HUVEC에서 모두 동일한 방식으로 진행하였다.

3. 연구 결과

공극 크기에 따라 4개 종류(400, 600, 800, 1000 μm)의 시편을 준비하여 시편의 공극 크기가 세포 증식에 미치는 영향을 확인하기 위하여 조골세포인 Saos-2와 혈관 내피세포인 HUVEC의 증식을 CCK-8을 이용하여 측정하였다. 아래 그림 1에 나타난 것과 같이 Saos-2의 경우는 배양 초반인 3일과 7일에 공극 크기가 작은 400 μm과 600 μm에서 세포 증식이 잘 이루어지는 양상을 보였다. 또한 공극의 크기가 큰 800 μm과 1000 μm 시편에서는 배양 초기에는 세포 증식이 잘 이루어 지지 않았다. 그러나 배양 후반기인 14일에는 공극의 크기가 큰 800 μm과 1000 μm에서 세포의 증식이 더 증가한 것을 확인하였다.

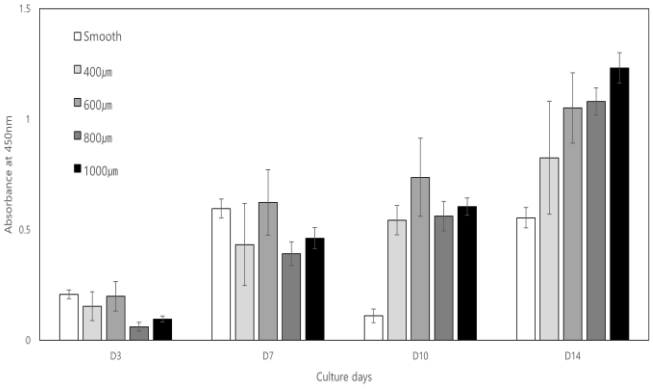


그림 1. Saos-2의 세포증식 결과

다음으로, 식립된 임플란트가 잘 생착되기 위해서는 혈관의 생성이 중요하므로 혈관 내피세포의 증식양상을 확인하였다. 혈관 내피세포의 경우 세포 증식 초반에 공극 크기가 작은 400 μm에서 세포 증식이 가장 잘 되었고 그 다음으로는 600 μm, 800 μm, 1000 μm 순서로 증식이 잘 되었으며 이러한 경향은 세포 배양 후반기인 14일까지 지속되었다.

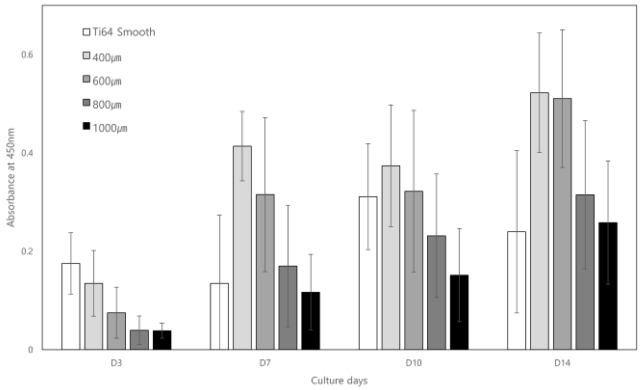


그림 2. HUVEC의 세포증식 결과

마지막으로 조골세포와 혈관세포가 이러한 다공성 구조안에서 주고받는 상호작용을 알아보기 위하여 조골세포가 분비하는 exosome을 혈관세포에 공급하여 혈관세포에서의 변화를 확인해보았다. 특히 공극구조 내에서 자란 조골세포가 혈관세포에 미치는 영향을 확인하기 위하여 공극이 없는 smooth시편과 공극을 가진

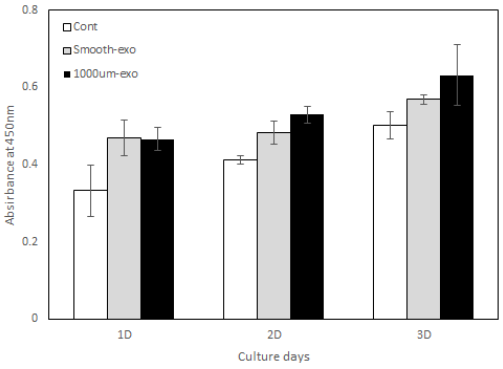


그림 4. Saos-2 exosome 처리 후 HUVEC세포 증식 결과

시편(1000μm)에서 자란 조골세포가 분비하는 exosome을 수거하여 혈관세포에 처리하였다. 흥미롭게도 공극이

존재하는 시편위에서 자란 조골세포가 분비하는 exosome이 smooth 시편위에서 자란 조골세포의 exosome보다 더 혈관세포의 증식을 촉진하는 것을 확인하였다.

위 결과를 종합하여 볼 때, 조골세포의 경우 공극의 크기가 작을 때 세포 증식에 유리한 반면 공극의 크기가 클 경우 조골세포의 장기적인 증식에서 유리한 것을 확인하였다. 반면, 혈관 내피세포의 경우에는 공극의 크기가 작을 때 세포증식이 유리함을 보여주었다. 또한 공극구조 내에서 자란 조골세포가 분비한 exosome이 혈관세포의 증식을 더욱 촉진하는 것을 확인하였다. 이를 종합하면 다양한 크기를 지닌 다공성 구조로 만들어진 임플란트가 골조직과의 결합에 더 유리할 수 있음을 확인하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국산업기술평가관리원(KEIT) 과제(20008546)와 중소벤처기업부(SMBA) 과제(S3104224)의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] 권순용, 다공성 수산화인회석 혼합 골시멘트의 골내성장 효과, volume 8, 1996.

[2] Lawrie C.M, The cost of implanting a cemented versus cementless total knee arthroplasty, volume 101, pp 61-63, The bone & joint journal, 2019.

[3] 한국보건산업진흥원, 의료기기 품목시장 리포트 volume 17, 2014.

P-193

자가-팽창형 비가역적 전기천공 전극 플랫폼에 적용하기 위한 니켈-티타늄 합금의 화학적 연마

김송희[1, 2], 강전민[1], 원동성[1], 이상수[2], 박정훈[1*]
서울아산병원 의공학연구소[1], 서울아산병원 소화기내과[2]

Chemical polished Nickel-titanium alloy for Application to Self-expandable Electrode Platform for Irreversible Electroporation

Song Hee Kim[1, 2], Jeon Min Kang[1], Dong-Sung Won[1], Sang Soo Lee[2], Jung-Hoon Park[1*]
[1]Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Korea
[2]Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Korea
*jhparkz@amc.seoul.kr

Abstract

As a prime example of ablation therapy, irreversible electroporation (IRE) is a minimally invasive procedure capable of destroying cancer cells in a non-thermal manner, that has drawn interest in the field of cancer ablation over the last decade. IRE is based on the delivery of electrical current from electrode to tissue and, therefore, electrode-tissue contact is important for effective energy transfer to the tissue. In particular, the geometry and configuration of the electrodes are essential to the formation of valid electrical fields and to the efficiency of ablation. Here we nickel-titanium alloy (Ni-Ti) wire, the principal and unique material for manufacturing non-vascular stents, significantly improved electrical conductivity through the chemical polishing and to study its feasibility and efficacy of IRE using Ni-Ti wire-based electrodes.

1. 연구 배경

소화관의 암은 오늘날 세계에서 가장 흔한 악성 종양으로 높은 이환율과 사망률을 보인다[1]. 니켈-티타늄 합금(Ni-Ti)으로 만든 자가 팽창성 금속 스텐트의 배치는 연하곤란 증상을 완화하기 위한 완화 치료에 일반적으로 사용되었다[2, 3]. 그러나 배치 후 영구적이기 때문에 재시술이 어려우므로 소화기 치료에 제한적이다[4]. 절제 요법의 대표적인 예로서 비가역적 전기천공법(IRE)은 비열 방식으로 암세포를 파괴할 수 있는 최소 침습적 절차로, 지난 10년 동안 암 절제 분야에서 관심을 불러일으킨 시술이다. IRE는 간, 신장, 췌장, 전립선과 같은 고형 장기의 고형 종양에 삽입된 전극에 의해 전달되는 강한 전기장에 세포를 노출시키는 것으로 구성된다.

IRE는 전극에서 조직으로의 전류 전달을 기반으로 하므로 조직으로의 효과적인 에너지 전달을 위해 전극-조직 접촉이 중요하다[5]. 특히 전극의 기하학적 구조와 구성은 유효한 전기장의 형성과 절제의 효율성에 필수적이다[6]. 조직 펄스의 전기 자극으로 인해 IRE 동안 근육 수축이 발생하고 전극 이동을 일으켜 절제 영역과 효율에 변화를 일으킬 수 있다. Ni-Ti은 다른 금속성 생체 재료와 비교하여 허용 가능한 생체 적합성을 고려할 때 지난 수십 년 동안 의료 기기에 널리 사용되었다. 또한, 표면처리는 재료의 표면상태가 성능을 결정짓는 중요한 요소이기 때문에 매우 중요하다. 따라서 우리는 전극과 조직의 접촉을 극대화하기 위해 형상기억합금을 이용한 자가-팽창형 스텐트를 적용하여 전기천공 절제용 전극을 개발하였다. 화학적으로 연마된 Ni-Ti 와이어로 만들어진 스텐트 기반 전극을 사용하여 IRE를 수행할 수 있다면 내강 내 장기의 악성 종양의 국소 치료에 적용할 수 있다는 가설을 세웠다. 우리는 Ni-Ti 와이어 기반 전극을 사용하는 IRE의 타당성과 효율성을 조사했다. Ni-Ti는 우수한 생체 적합성 재료로 의요 응용 분야에서 사용되며 높은 탄성 및 형상 기억합금 특성은 IRE에 대한 치료 옵션을 제공할 수 있다.

2. 연구 방법

Ni-Ti 와이어 화학적 연마 공정을 통해 전기전도도 향상 및 내구성에 영향을 미치는 불순물, 결함, 잔류응력, 산화피막 등을 제거했다. 화학 연마는 열처리 후 탈지, 산화물 제거 및 부동태화의 3단계로 나누어 세척을 포함하는 처리가 수행되었다. 화학 연마 공정 전후의 Ni-Ti 와이어 표면 특성은 주사전자현미경(SEM), 원자 분포는 에너지 분산 X선 분광법(EDS)을 사용하였다. Image J 소프트웨어를 사용한 화학 연마 전, 후 와이어의 두께, 반도체 파라미터 분석기를 사용한 전류밀도-전압 특성과 저항을 측정을 진행하였다.

실험에 사용된 양극성 Ni-Ti 와이어 전극(NE)과 Ni-Ti 자가-팽창형 전극(SE)은 전기 에너지 전달을 위해 IRE 시스템에 연결되었다. IRE의 세포독성 및 용량 범위는 결장암 세포(CT-26)와 감자세포에서 CCK-8, LIVE/DEAD, TTC를 이용하여 조사되었다. IRE의 전기장 강도는 전계강도: 250, 375, 500 V/cm, 펄스 폭: 100 μs, 펄스 간격: 2,000 μs, 펄스 수: 32개로 설정되었다.

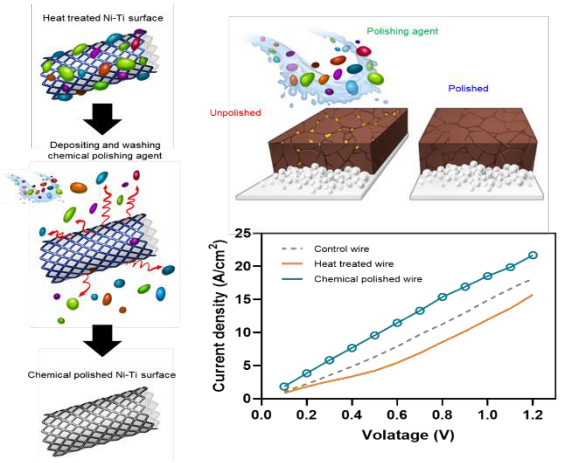


그림 1. Ni-Ti의 화학적 연마 개략도 및 전류-전압 밀도

3. 연구 결과

Ni-Ti 와이어의 화학적 연마는 3단계 솔루션으로 성공적으로 수행되었다. SEM 이미지를 분석한 결과, 화학적 연마 후 니티놀 표면의 크랙이 현저히 감소되었다. EDX를 통한 원소 분석 결과 탄소(C)와 산소(O)의 원자 비율은 열처리된 와이어에서 34%와 31%, 화학 연마 와이어에서 10%와 14%로 확인되었다(그림 2A). 열처리 후 와이어 두께는 0.668에서 xxx로 약간 증가하였고(그림 2B, C), 전도성이 약해서 저항이 증가하였다(그림 2D). 화학 연마된 와이어의 전류밀도-전압은 열처리된 와이어보다 높았다(그림 2E).

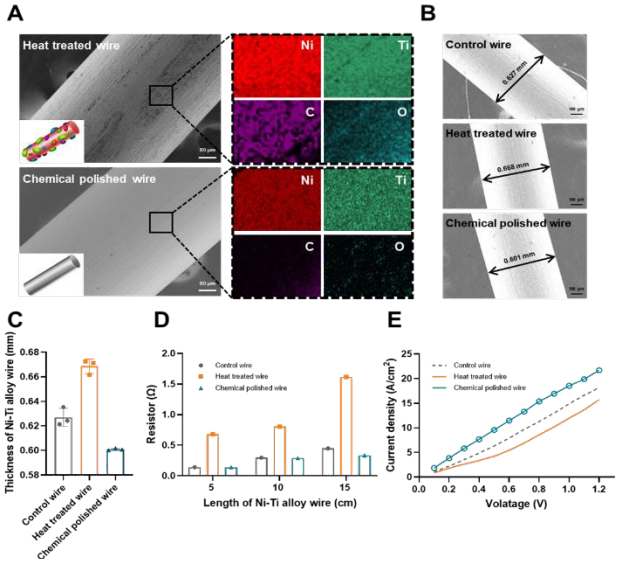


그림 2. 화학 연마 공정 전, 후의 Ni-Ti 와이어 표면 특성

CT-26에서 CCK-8 분석 결과, 전계강도가 증가할수록 세포사멸률이 증가하였고(p<0.001), 대조군(p=1.0)을 제외한 모든 그룹에서 3시간에 비해 20시간 후 유의하게 세포사멸률이 증가하였다(p<0.05)(그림 3A). 형광현미경을 이용하여 관찰한 세포독성실험결과, 전계강도가 증가함에 따라 대조군에 비해 IRE 후 살아있는 세포(녹색)는 감소하고 죽은 세포(적색)는 증가하였다(p<0.001). 또한, 전극이 위치한 기준으로 명확하게 영역이 분리되는 것이 확인되었다(그림 3B, C).

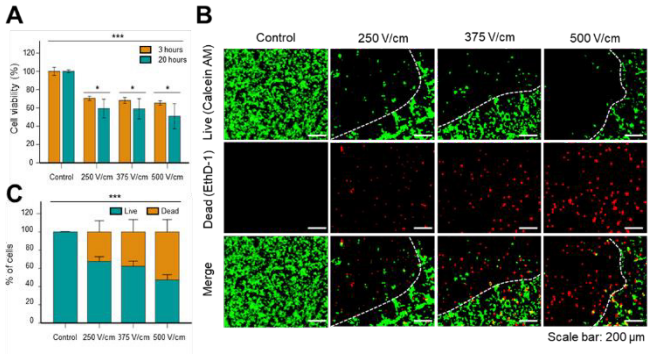


그림 3. CT-26에서 NE를 이용한 IRE에 의한 세포독성 및 생존율

감자의 세포생존율을 확인하기위해 TTC로 염색한 결과, IRE 처리 3시간 후, 죽은 세포로 인해 염색되지 않은 감자 조직으로 구성된 비가역적 전기천공(IE) 영역을 명확하게 나타냈다. 이 영역은 살아있는 세포에 의해 붉게 염색된 것으로 추정되는 가역적 전기천공(RE) 영역으로 둘러싸여 있습니다. IE 및 RE 영역은 전계 강도에 비례하여 증가했다 (그림 4). TEM을 사용한 현미경 평가 결과 감자의 IE 영역에서 세포막을 따라 전자 밀도가 높은 연속선 없는 것으로 나타났다. 그러나 감자의 RE 영역에서 세포막을 따라 전자 밀도가 높은 선이 부분적으로 연속적 이였다(그림 5).

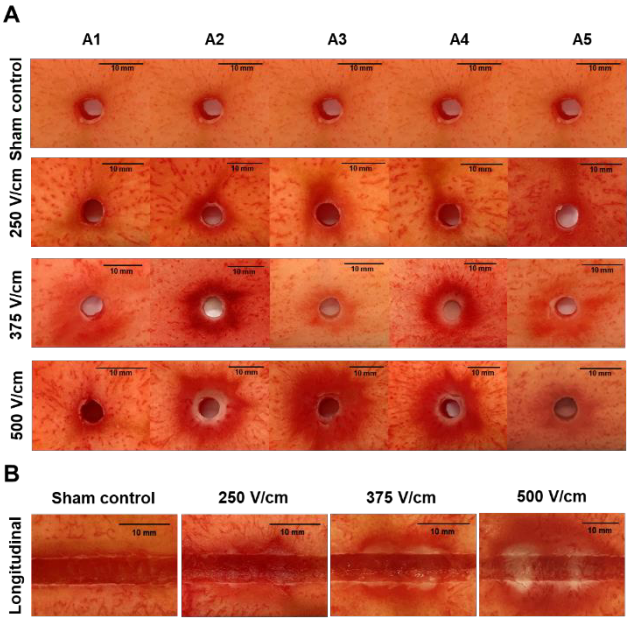


그림 4. 감자에서 SE를 이용한 다른 전기장 강도에 따른 용량 범위

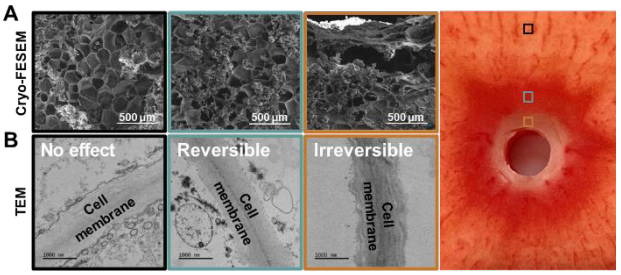


그림 5. 감자의 세포 생존율에 대한 IRE 효과

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2022R1C1003205). 또한, 본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: RS-2020-KD000079)

5. 참고 문헌

[1] World Health Organisation, World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2003.

[2] Yuasa R et al. “Placement of self-expandable metallic stents for tracheal stenosis secondary to thyroid cancer.” *Mol Clin Oncol*. 2014;2(6):1003-1008.

[3] van der Bogt RD et al. “Palliation of dysphagia.” *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36-37:97-103.

[4] Wagner et al. “Plastic endoprostheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial.” *Endoscopy.* vol. 25,3 (1993): 213-8.

[5] Velmurugan, C., et al. "Machining of NiTi-shape memory alloys-A review." *Machining Science and Technology* 22.3 (2018): 355-401.

[6] Sánchez-Velázquez et al. "Irreversible electroporation of the liver: is there a safe limit to the ablation volume?." *Scientific Reports* 6.1 (2016): 1-7.

P-194

상처 치료 패치를 위한 국소 약물 전달 및 접착 코팅으로서의 복합 코아세르베이트

김 영[1, 2*], 김별하나[2], 오주민[2], 정영미[3], 이강원[1], 정지홍[2, 4]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[1]

서울대학교병원 융합의학과[2]

한국과학기술연구원 생체재료연구단[3]

서울대학교 의과대학[4]

Complex coacervate as a bioactive and adhesive coating for wound healing patches

YoungKim[1,2*], Byulhana Kim[2], Joomin Oh[2], Youngmee Jung[3], Kangwon Lee[1], Justin J Chung[2, 4]

[1]Program in Nanoscience and Technology, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

[2]Transdisciplinary department of Medicine and Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

[3]Center for Biomaterials, Korea Institute of Science and Technology, Seoul, Republic of Korea

[4]Department of Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

[*]youngkim1993@snu.ac.kr

Abstract

Complex coacervation is a liquid-liquid phase separation phenomenon that occurs when two oppositely charged macromolecules are interacting for an electrostatic equilibrium. From our previous studies, fucoidan, a marine-derived glycosaminoglycan, and poly-*l*-lysine (PLL) coacervates have shown promising properties for drug delivery and regenerative medicine. It was able to deliver various proteins in a sustained manner with a superior encapsulation ability. In this study, to surpass current wound healing patches, fucoidan was functionalized with dopamine (DOPA) to synthesize an adhesive coacervates. DOPA conjugated fucoidan-PLL coacervate was successfully coated onto collagen sponge homogeneously and rapidly. The coacervate coated collagen sponge was able to release fibroblast growth factor (FGF) in a sustained manner, while protecting FGF from enzymes. The DOPA conjugated coacervate coating is a promising adhesives for wound healing applications.

1. 연구 배경

피부는 사람의 몸을 구성하는 기관 중 가장 큰 부분을 차지하며 표피, 진피, 그리고 피하 조직의 3개 층으로 구성되어 있다. 표피는 외부 환경으로부터 내부 장기와 조직 사이를 보호하는 장벽 역할을 한다. 주로 각질세포로 구성되어 있으며 증발과 탈수에 대해 보호 기능을 수행한다. 진피는 유동 결합조직과 빽빽한 결합조직을 갖는데 각 조직은 혈관과 림프관으로 구성되며 이들은 주로 섬유아세포 (Fibroblast)로 이루어져 있다. 섬유아세포는 콜라겐 (Collagen), 엘라스틴 (Elastin), 프로테오글라이칸 (Proteoglycan)을 생성하며 세포외기질 (Extracellular matrix)을 형성한다. 또한, 각질형성세포 (Keratinocyte) 증식과 분화에 관여하며 다양한 성장 인자 (Growth factor)를 생성 및 분비한다. 피부의 가장 안쪽에 위치한 피하 조직은 지방세포로 구성되어 있으며 내부 조직과 장기를 온도, 외상 등과 같은 조건으로부터 보호하는 기능을 한다. 이러한 피부에 상처가 발생하면 일반적으로 지혈, 염증, 증식, 그리고 리모델링 과정을 통해 조직이 재생된다. 하지만, 궤양, 만성 염증, 감염, 그리고 생물막 (biofilm) 등에 의해 만성 피부 상처로 발전할 수 있기 때문에 이러한 점을 고려하여 항균성, 항염증, 그리고 성장 인자를 이용한 만성 피부 상처 재생 촉진 연구가 활발하게 진행되고 있다.[1]

성장 인자는 온도, pH, 그리고 단백질 분해 효소에 의해 분해되기 때문에 생물학적 반감기가 짧다는 한계점을 갖는다. 특히, 창상 (Wound)에 존재하는 손상된 세포외기질을 분해하기 위해 생성되는 단백질 분해효소가 가장 큰 원인이 되기 때문에.상처 부위에서 성장 인자가 분해되지 않고 제 기능을 수행하기에 어려움이 있다. 또한, 이전에는 목표 부위로 성장 인자를 전달하기 위해 콜라겐 스펀지를 적셔 사용하였는데 성장 인자를 적신 콜라겐 스펀지는 접착성이 없기 때문에 고정하는 것에 어려움이 존재했다. 대안으로 접착성 스펀지인 타코실 (TachoSil)을 함께 사용하였지만 이는 잠재적 바이러스 감염 가능성, 과민반응, 그리고 알러지 등의 부작용을 야기할 수 있다는 문제점이 존재했다. 또한, 약물이 탑재된 스펀지는 움직임과 같은 외부의 물리적 자극에 의해 의도하지 않은 무작위 약물 방출을 야기한다. 이는 지속적인 약물 방출을 불가능하게 할 뿐만 아니라 원치 않는 부위에 약물 기능을 수행하게 하여 2차적 부작용을 야기할 수 있다. 위와 같은한계점을 극복하기 위해 복합 코아세르베이트 (Complex coacervate) 플랫폼이 사용될 수 있다..[2-3]

복합 코아세르베이트는 두 개의 반대 방향으로 대전된 고분자가 순전하 0을 위해 고분자 전해질 간의 정전기적 상호작용 (Electronic interaction)을 할 때 발생하는 액체-액체 상 분리 (Liquid-liquid phase separation) 형성 현상이다. 이는 일반적으로 pH, 이온 세기, 혼합비, 농도, 및 분자량과 같은 다양한 요인에 의해 영향을 받는다.[5]

본 연구에서, 복합 코아세르베이트를 성장 인자 전달체로 사용함으로써 국소 부위에 성장 인자를 서서히 지속적으로 방출시키며 전달하였다. 코아세르베이트 내부에 탑재된 성장 인자는 단백질 분해 효소와 직접적으로 상호작용하지 않기 때문에 성장 인자의 분해를 막을 수 있었다. 또한 후코이단 (Fucoidan)과 폴리라이신 (Poly-L-lysine)으로 구성된 복합 코아세르베이트에 도파 (DOPA)로 접착성을 부여하여 기존의 코아세르베이트 시스템이 갖는 한계점을 극복하였다. 결론적으로, 성장 인자 전달체로서의 접착성

코아세르베이트를 개발하여 성장인자의 생활성도를 개선하였고, 본 시스템이 갖는 접착 특성을 통해 균일한 코팅과 코팅 안정화 시간을 단축시킬 수 있었다.

2.연구 방법

접착성 복합 코아세르베이트를 제작하기 위해 기존 후코이단에 도파를 컨쥬게이션 (conjugation)하였다. 후코이단-도파 컨쥬게이션은 EDC/NHS coupling 방법을 통해 수행되었다. 후코이단 (200mg) 과 EDC (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, 410mg), 그리고 DOPA (248mg)를 MES 버퍼 내에 용해시켜 2시간동안 반응시켰다. 이후, 정제 막을 이용하여 반응하지 않은 후코이단과 DOPA를 정제했다. 정제 과정은 증류수 (DW, 1 L)와 5M HCl (1 ml)의 혼합액에서 3회 진행했다. 정제 과정을 끝내고, 동결건조 후완성된 후코이단-도파는 냉장 보관했다. 후코이단과 도파가 성공적으로 컨쥬게이션되었는지 확인하기 위해 핵자기공명 (Nuclear magnetic resonance), 퓨리에 변환 적외선 (Fourier transform infrared), UV-VIS 분광 광도계 (UV spectrometer)를 이용했다.

코아세르베이트 형성 확인을 위해 혼탁도와 물방을 모양을 확인했고, 방법은 다음과 같다. 먼저, 각각의 고분자 (후코이단-도파, 폴리라이신)를 1X PBS (pH 7.4)에 12.5 mg/ml의 농도로 저장 용액을 제작했다. 이때, 후코이단-도파의 pH는 8-9 사이로 맞춰야 한다. 각각의 고분자 전해질을 부피비로 섞어 600 nm의 파장에서 혼탁도를 측정했다. 이어서, 복합 코아세르베이트 형성의 중요한 부분인 물방울 모양을 광학현미경을 통해 확인했다.

3. 연구 결과

접착성 복합 코아세르베이트는 그림 1. 에서와 같은 단계로 제작되며, 도파가 후코이단에 성공적으로 컨쥬게이션 되었음을 나타내고 있다. ^{1}H-NMR 데이터를 통해 후코이단-도파가 6.9-7.6 ppm 부근에서 도파의 벤젠 픽을 갖는 것을 확인하였다. FT-IR 스펙트럼은 1650 cm^{-1} (amide I band, C=O stretching)과 1550 cm^{-1} (amide II band, N-H bending) 피크를 통해 도파가 후코이단에 잘 기능화되었음을 나타냈으며, UV-VIS 스펙트럼의 280 nm에서 발견할 수 있는 도파 피크가 후코이단 자체엔 존재하지 않지만 컨쥬게이션된 후코이단-도파에서는 존재함을 통해 후코이단-도파 기능화가 잘 수행되었음을 확인할 수 있었다.

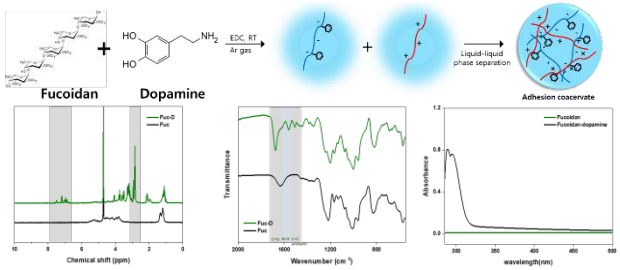


그림.1 후코이단-도파 컨쥬게이션과 접착성 복합 코아세르베이트 제작 방법 및 ^{1}H-NMR (왼쪽), FT-IR (가운데), UV-vis spectroscopy (오른쪽) 분석

코아세르베이트 형성은 혼탁도와 물방울 형태의 존재로 정의된다. 그림 2. 에서 혼탁도 형성과 아래의 광학현미경으로 관찰한 물방울 모양을 통해 코아세르베이트가 형성되었음을 확인하였다. 두 고분자 전해질 후코이단-도파 : 폴라라이신은 8 : 2의 부피비에서 가장 높은 혼탁도를 보이며, 이는 코아세르베이트 형성이 가장 많이 되었음을 의미한다. 하지만, 후코이단-도파는 전해질 상태일 때 도파-도파 간 π-π 상호작용에 의해 스스로 코아세르베이트를 형성하게 되므로 이를 해결하기 위해서 pH의 조절이 필요함을 확인하였다.

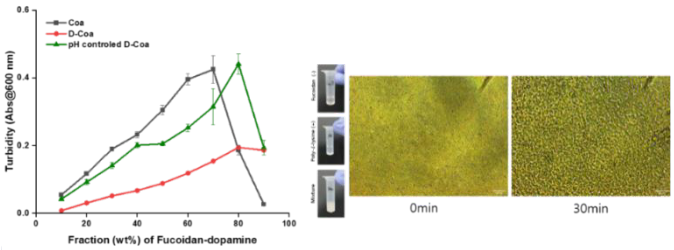


그림2. 접착성 복합 코아세르베이트의 혼탁도 및 형태

코아세르베이트 형성 확인 후, 본 연구에서는 약물 탑재율, 방출 프로파일, 그리고 약물 보호 등의 약물 전달체로서의 특성을 확인하였고, 도파의 접착 특성을 확인하기 위해 접착성 복합 코아세르베이트를 돼지 피부에 도포하여 접착력 시험을 수행하였다. 또한, 약물 전달체의 생체 적합성 평가를 수행하였으며 ISO-10993-5에 의거하여 독성이 없음을 확인하였다. 다양한 세포 실험을 통해 생활성도를 확인하였을 뿐만 아니라 동물실험을 통해 피부 재생효과를 확인하였다.

결론적으로, 본 연구에서 개발한 접착성 복합 코아세르베이트는 성장 인자를 탑재하고 방출하는데 존재하는 기존의 한계점을 극복하였으며 나아가 상처 재생에 높은 효과를 나타내기 때문에 다양한 상처 재생 분야에 응용될 수 있을 것이라 생각한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF-2020R1C1C1012881)과제, SNUH Research Fund (03-2022-3080)과제, 그리고 Korean Fund for Science and ICT, and Ministry of Health and Welfare (RS-2022-00070684)과제의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] Kawasumi A, Sagawa N, Hayashi S, Yokoyama H, Tamura K. "Wound healing in mammals and amphibians: toward limb regeneration in mammals." Curr Top Microbiol Immunol. 2013;367:33-49.

[2] Toro A, Mannino M, Reale G, Di Carlo I. TachoSil use in abdominal surgery: a review. J Blood Med. 2011;2:31-6

[3] Saksela, D. Moscatelli, A. Sommer, D. Rifkin. Endothelial cell-derived heparan sulfate binds basic fibroblast growth factor and protects it from proteolytic degradation. J. Cell Biol., 107 (1988), pp. 743-751

[4] Kim, H. J., Yang, B., Park, T. Y., Lim, S., & Cha, H. J. Complex coacervates based on recombinant mussel adhesive proteins: their characterization and applications. Soft Matter, 13(42), 2017, 7704–7716.

P-195

항산화성 크래프트 리그닌과 젤라틴 하이드로젤을 이용한 만성 피부 상처 재생

김별하나[1*], 김 영[1, 2], 오주민[1], 정지홍[1, 3]

[1]서울대학교병원 융합의학과

[2]서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과

[3]서울대학교 의과대학 의학과

Antioxidant Kraft Lignin-Gelatin Hydrogel for Chronic Wound Repair

Byulhana Kim[1*], Young Kim[1, 2], Joomin Oh[1], Justin J. Chung[1, 3]

[1]Transdisciplinary Department of Medicine and Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Korea

[2]Program in Nanoscience and Technology, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Korea

[3]Department of Medicine, Seoul National University College of Medicine, Korea

*bhnkiim@gmail.com

Abstract

Reactive oxygen species (ROS) are highly unstable by-products of various cell activities in our body. Low concentrations of ROS contribute to cell proliferation by interacting with cysteine residues. While, high concentrations of ROS promote pro-inflammatory cytokine release. ROS are explosively released by neutrophils due to delayed inflammatory phases in chronic wound bed. Therefore, it is essential to develop antioxidant biomaterials for a rapid and successful chronic wound repair. In this study, kraft lignin-gelatin (Klig-Gel) antioxidant hydrogel was developed through ring opening reaction using epichlorohydrin as a cross-linker. Klig-Gel hydrogel was biocompatible regardless of the Klig contents. High ROS scavenging activities were confirmed by systematic antioxidant evaluations. Plus, pH neutralization and antibacterial activities were observed. Thus, Klig-Gel hydrogel is a promising antioxidant biomaterial that can be applied in chronic wound healing.

1. 연구 배경

피부 상처는 크게 일반과 만성으로 나뉜다. 일반 피부 상처 재생은 지혈, 염증, 증식, 재생 단계로 이루어져 있으며 2주 내에 조직 재생을 가능하게 한다. 반면, 만성 피부 상처는 다양한 생리학적 질환을 앓고 있는 환자들이 재생 과정 중 염증 단계가 지연되며 증식 단계로 넘어가는 것을 방해받기 때문에 재생에 오랜 시간이 걸리고, 상처가 악화될 경우 괴사와 같은 2차적 문제를 야기할 수 있다. 또한, 만성 피부 상처 환자의 염증 단계에서 호중구 (neutrophil)는 과량의 활성산소종 (reactive oxygen species, ROS)를 방출하며 이는 정상적인 피부 재생을 차단하기 때문에 과발현된 ROS를 소거하는 것이 만성 피부 상처 재생을 성공적으로 수행할 수 있다고 여겨진다.[1]

ROS는 체내에서 발생하는 다양한 세포 활동의 부산물이다. 저농도의 ROS는 시스테인기와 상호작용하며 세포 증식에 기여하지만, 고농도의 ROS는 전염증성 사이토카인의 방출을 촉진하여 세포 사멸 및 조직 괴사를 야기한다. 체내에는 자연적으로 발생하는 항산화 효소가 존재하는데 이는 ROS를 적절한 농도로 유지할 수 있도록 한다. 반면, ROS가 과량으로 발생하면 항산화 효소가 수행할 수 있는 소거 능력을 벗어나기 때문에 세포에 치명적이다. 따라서, 성공적인 만성 피부 상처 재생을 위해 항산화능을 갖는 생체재료의 개발은 필수적이다.[2]

크래프트 리그닌 (Kraft lignin)은 나무에서 유래한 바이오 폐기물로서 생체적합성, 항산화능, 항균성을 갖는다. 크래프트 리그닌의 주골격은 폴리페놀이며 하이드록시, 카르복시 등이 작용기로서 구조를 이루고 있다. 이러한 화학적 구조는 다양한 화학적 변형을 가능하게 할 뿐만 아니라 항산화능을 갖도록 한다.[3]

젤라틴 (Gelatin)은 아르기닌-글리신-아스파르트산 (arginine-glycine-aspartic acid, RGD) 서열로 이루어진 폴리펩타이드로 세포외기질 (extracellular matrix) 및 세포와 안정적인 상호작용을 할 수 있도록 한다.[4]

본 연구에서는 만성 피부 상처 재생을 위해 크래프트 리그닌과 젤라틴의 화학적 가교 결합을 위해 가교제로 에피클로로하이드린 (Epichlorohydrin)을 사용했다. 크래프트 리그닌-젤라틴 하이드로젤은 높은 항산화능을 가질 뿐만 아니라 만성 피부 상처 재생을 위한 다양한 특성을 나타냈다.

2.연구 방법

크래프트 리그닌-젤라틴 하이드로젤은 염기 조건에서 개환 반응을 통해 제작되었다. 반응 메커니즘은 크래프트 리그닌의 하이드록시기와 젤라틴의 아민기가 30 wt% (w/v) 수산화 나트륨 (NaOH)에 의해 활성화되고, 가교제인 에피클로로하이드린을 개환시키며 공유 결합이 수행되었다. 하이드로젤 제작 방법은 그림 1에서 나타내고 있다.

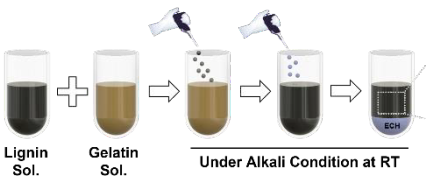


그림 1. 크래프트 리그닌-젤라틴 하이드로젤 제작 과정.

3. 연구 결과

크래프트 리그닌과 젤라틴의 성공적인 화학적 결합 확인을 위해 푸리에 변환 적외선 분광기법 (Fourier-transform infrared spectroscopy, FT-IR)을 사용했다 (그림 2a). 크래프트 리그닌-젤라틴 하이드로젤의 광학 사진과 물리적 특성 (겔 함량과 팽창 거동)은 그림 2b와 2c에서 각각 나타내고 있다. 크래프트 리그닌의 함량이 증가할수록 겔 함량이 증가하는

반면 팽창 거동은 감소되는 것을 확인할 수 있다.

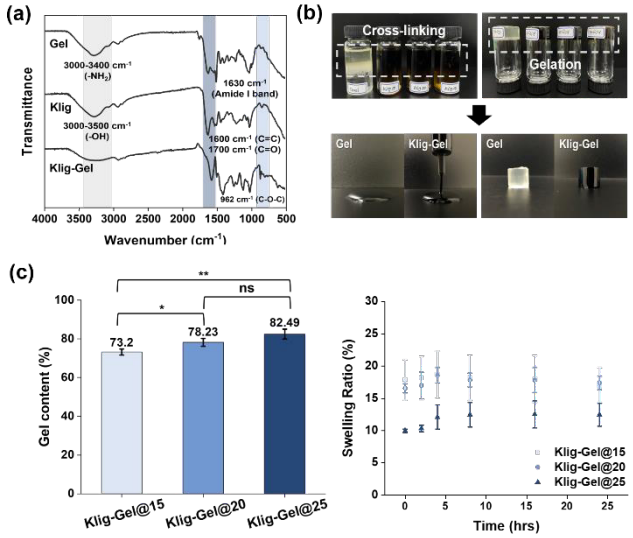


그림 2. 크래프트 리그닌-젤라틴 하이드로젤 특성. a) FT-IR 스펙트럼, b) 하이드로젤의 가교 전/후 사진, c) 하이드로젤의 물리적 특성.

항산화젤로서의 항산화능 평가를 위해 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH), 하이드록시 라디칼, 2가 철 (ferrous iron) 킬레이팅 분석을 수행하였다. 결과적으로, 그림 3은 크래프트 리그닌과 젤라틴 하이드로젤이 높은 항산화능을 나타내는 것을 보여준다.

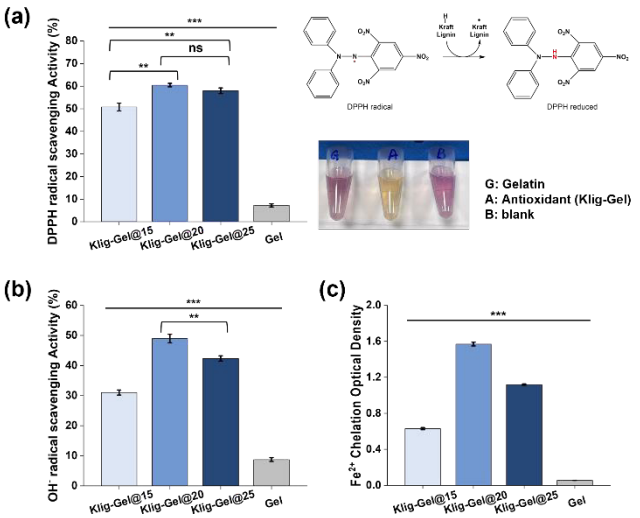


그림 3. 크래프트 리그닌-젤라틴 하이드로젤의 항산화능 평가. a) DPPH, b) 하이드록시 라디칼, c) 2가 철 소거 능력.

성공적인 만성 피부 상처 재생을 위한 생체 재료는 항산화능 뿐만 아니라 생체 적합성, pH 중성화능, 그리고 항균성을 가져야 한다. 조직에 사용되는 것이 목적이기 때문에 섬유아세포 (Fibroblast)를 이용한 세포 독성 평가를 수행하였다. 실험은 ISO standard를 기준으로 진행되었으며 크래프트 리그닌-젤라틴 하이드로젤을 세포 배양액에 넣고 그 추출물을 세포에 처리하여 3일 째가 되는 날 세포 생존율을 얻었다 (그림 4a). 만성 피부 상처 환자의 상처 부위는 염기 pH를 나타낸다. 이는 정상 피부 조직의 pH 범위에서 벗어나며 박테리아의 증식을 야기할 수 있다. 따라서, 본 연구의 하이드로젤의 pH 중성화능을 평가하였으며 그 결과는 그림 4b에서 나타내고 있다. 마찬가지로, 재생 기간 동안 박테리아의 감염에 충분히 방어할 수 있는 항균성을 나타내는지 평가하기 위해 두 가지 종류의 박테리아 모델 (E.coli, S.aureus)을 배양하여 항균력을 평가하였다 (그림 4c).

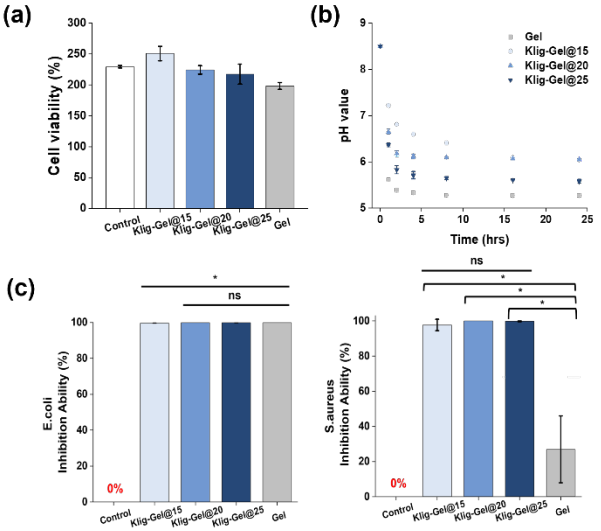


그림 4. 크래프트 리그닌-젤라틴 하이드로젤의 만성 피부 상처 재생 재료로서의 특성. a) 세포 생존율 평가, b) pH 중성화능, c) 항균성.

결론적으로, 본 연구에서 개발한 크래프트 리그닌-젤라틴 하이드로젤은 크래프트 리그닌 함량에 상관없이 생체 적합성을 나타내고 있으며 높은 항산화능과 함께 pH 중성화능, 항균성을 갖기 때문에 만성 피부 상처 재생을 위한 생체 재료로서 다양한 분야에 응용될 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF-2020R1C1C1012881)과 Korea Fund for Regenerative Medicine (RS-2022-00070684)의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] George Broughton, I. I., Jeffrey E. Janis, and Christopher E. Attinger. "The basic science of wound healing." *Plastic and reconstructive surgery* 117.7S (2006): 12S-34S.

[2] Liguori, Ilaria, et al. "Oxidative stress, aging, and diseases." *Clinical interventions in aging* 13 (2018): 757.

[3] Feofilova, E. P., and I. S. Mysyakina. "Lignin: Chemical structure, biodegradation, and practical application." *Prikladnaia Biokhimiia i Mikrobiologiia* 52.6 (2016): 559-569.

[4] Atma, Yoni. "Synthesis and Application of Fish Gelatin for Hydrogels/Composite Hydrogels: A Review." *peptides* 22 (2021): 23.

생분해성 고분자 Poly(β-amino ester) (PBAE)의 합성에 관한 연구

장휘진, 조혜연, 최선민, 박상효, 기재홍*
연세대학교 의공학과

A study on the synthesis of biodegradable polymer Poly(β-amino ester) (PBAE)

Hwijin Jang, Hyeyoun Cho, Seomin Choi, Sanghyo Park, Jaehong Key*
Department of Biomedical Engineering, College of Software and Digital Healthcare Convergence, Yonsei University, Korea
*jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

Poly (β-amino ester) (PBAE) has recently received a lot of potential for its biocompatibility and biodegradability and has been used in various biological applications. Because PBAE has a positive charge, it can electrostatically interact with negatively charged genes or therapeutic agents. In addition, various end capping PBAEs have been recently studied, and hydrophobic polymer chains can improve the stability of nanoparticles and drug loading efficiency. In this study PBAE-hexylamine and PBAE B4-S4-E7 was synthesized, and formulation characteristics and NMR analysis were performed. As a result, PBAE B4-S4-E7 was synthesized in the form of a gel, and PBAE-hexylamine was synthesized as a liquid. It was confirmed that all of PBAE B4-S4-E7 was synthesized through NMR analysis. Therefore, the synthesized PBAE can be used in drug delivery systems and various fields.

1. 연구 배경

폴리머 기반 생체재료는 표적 약물전달, 질병예방, 진단 및 치료, 조직 공학 등 다양한 분야에 적용할 수 있다.

Poly(β-amino ester) (PBAE)는 고유한 생체 적합성, 생분해성 및 반응성으로 인해 최근에 엄청난 주목을 받았으며, 항암제, 항균제, 단백질 전달 및 조직복구와 같은 여러 생물 의학 응용분야에서 사용되고 있다[1]. PBAE는 acrylate와 amine의 Michael addition반응으로 합성되며 밝혀진 acrylate의 monomer는 32가지, amine monomer는 100가지가 있다[1]. 이러한 여러 종류의 acrylate와 amine을 조합하여 PBAE를 합성하며, 이러한 monomer의 종류에 따라 B#-S#-E#-으로 명명한다. 첫번째 알파벳은 base monomer를 나타내고 두번째 알파벳은 side chain monomer 세번째 알파벳은 end-capping그룹에 해당한다[2]. end-capping그룹의 특징으로는 E6과 E7에서 높은 transfection이 일어났으며, E10과 E12에서는 낮은 transfection을 나타냈다. 또한 E9를 사용한 end-capping한 PBAE는 높은 세포독성을 보였다[2]. 따라서 본 연구에서는 낮은 독성과 높은 transfection을 나타내는 E7을 사용하여 합성하였다.

PBAE는 우수한 생분해성, 생체 적합성, pH반응성, 생산 용이성등의 장점을 가지며[2], 양전하를 띄기 때문에 음전하를 띄는 유전자 혹은 치료제와 정전기적으로 상호작용할 수 있다. 현재 PBAE는 우수한 물리화학적 및 기계적 특성으로 인해 나노복합체, 마이셀, 겔, 필름, 섬유(fiber)등 여러 분야에 적용가능하다. PBAE로부터 형성된 하이드로겔 및 나노입자는 단백질 전달, 유전자 치료 및 약물전달에 활용되었다[3].

따라서 본 연구에서는 PBAE의 약물 전달체로써의 활용 가능성을 제시하고자 한다. 이상적인 약물 전달 시스템은 약물의 용해도를 향상시키고 효소 분해로부터 약물을 보호하며 체내순환 시간을 연장하는 것이다. 또한 비특이적으로 생기는 약물의 부작용을 최소화하기 위해 특정 부위를 표적화할 수 있어야한다[1].

Camptothecin(CPT)나 Doxorubicin(Dox)와 같이 일반적으로 사용되는 항암제는 단독으로 사용할 경우 낮은 수용해도와 낮은 약력학 특성을 나타낸다. 따라서 약물의 용해도 및 체내순환 시간을 향상시키고 종양부위를 표적화하여 약물의 치료효과를 극대화하기 위한 약물전달 시스템에 적용하고자 한다. CPT나 DOX와 같은 소수성 항암제는 약물과 PBAE 사슬 간의 소수성 상호작용을 통해 PBAE기반 고분자 마이셀에 로딩된다[3]. 또한 약물 방출 속도를 조절하면 치료효과를 향상시킬 수 있다. 예를 들어 disulfide bond-containing diacrylate를 사용하면 약물 방출 효과를 향상시켜 in vitro와 in vivo에서 항암제의 효과를 크게 향상시킬 수 있다[2].

소수성 고분자 사슬은 나노입자의 안정성을 강화할 수 있고, 나노입자의 약물로딩 효능을 향상시킬 수 있다[1]. 최근 화학적 화합물을 사용하는 다양한 end-capping된 PBAE가 광범위하게 연구되어 다양한 특징을 갖는 화합물을 합성하며 최종 표적하는 인자에 따라 그에 맞는 효율적인 제형을 얻는다[4]. 따라서 본 연구에서는 소수성 아민기인 hexylamine과도 함께 합성하였다.

2.연구 방법

(1) Poly(β-amino ester) (PBAE) B4-S4-E7 합성

베이스 폴리머를 합성한 후, end-capping으로 아민기를 붙여준다. 베이스 폴리머는 1,4-Butanediol diacrylate(B4), 4-Amino-1-butanol(S4)를 사용한다. Diacrylate와 amine을 1.2M : 1M로 합성하며, 100rpm 90°C에서 24시간 반응시킨다. 이후 베이스 폴리머를 Tetrahydrofuran(THF)에 녹인 후 ena-capping으로 0.5M의 1-Amino-4-methylpiperazine(E7)을 실온에서 1시간 반응시켜 합성한다. 이후 Diethyl ether를

사용하여 밀도가 낮은 유기층이 상단으로 분리되고 비유기층이 하단으로 가라앉을 수 있도록 2번의 워싱과정을 거친다. 이는 centrifuge를 사용하며 4000rpm, 4분 2회 반복하여 워싱한다.
이후 얻어진 수득물을 vaccum chamber에 넣고 24시간 건조시킨다.

(2) Poly(ß-amino ester) (PBAE)-hexylamine 합성
1,4-Butanediol diacrylate(B4)와 hexylamine을 사용하며 Diacrylate와 amine을 1.1M : 1M의 몰비로 합성하며 100rpm 90°C에서 24시간 반응시킨다.

(3) Poly(β-amino ester) (PBAE) 분석방법
400 MHz의 NMR을 이용하여 분석하며, 용매로는 $CDCl_3$를 사용하였다.

3. 연구 결과

PBAE B4-S4-E7 과 PBAE-hexylamine을 합성하였으며 B4-S4-E7의 구조식는 그림1과 같다. 본 연구에서는 end-capping된 PBAE 합성에 초점을 맞추었다. 베이스 폴리머는 Diacrylate와 amine을 1.2M : 1M 로 합성하며, 0.5M의 E7으로 end-capping하여 말단을 합성하였다. 또한 소수성 아민기로 알려진 hexylamine을 Diacrylate와 1M : 1.1M의 몰비로 합성하였다. 그 결과 그림2과 같이 PBAE B4-S4-E7의 경우 gel과 같은 형태가 수득되며, PBAE-hexylamine의 경우 액체가 수득된다.

PBAE 447의 경우 NMR분석 결과, 7.3ppm에서 용매인 $CDCl_3$의 피크가 나왔으며, 1.85ppm은 THF 피크, 3.45-3.55ppm($CH_3CH_2OCH_2CH_3$)에서는 Diethyl ether 피크 값을 나타낸다. 1.45-1.6ppm, 1.6-1.75ppm, 2.3ppm, 2.35-2.6ppm, 2.7-2.85ppm, 3.55-3.7ppm, 4.0-4.2ppm피크 값을 확인하였으며 B4, S4, E7이 모두 합성되었다는 것을 확인하였다.

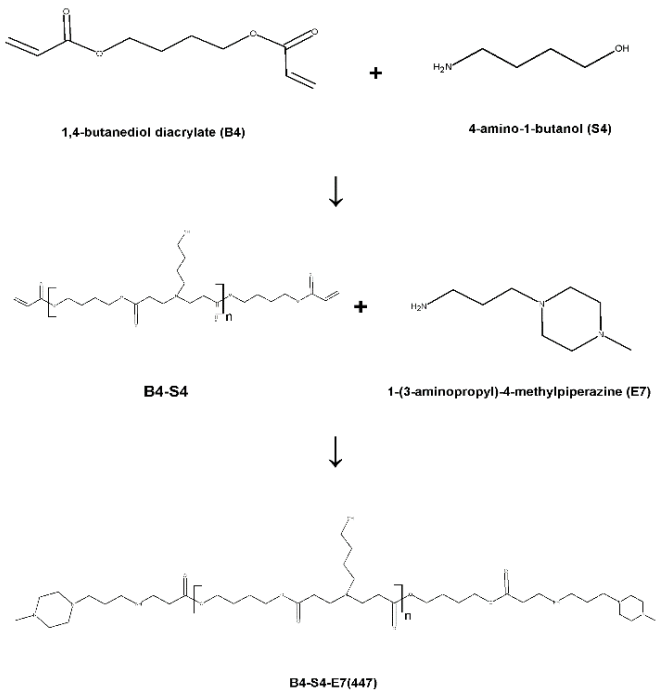


그림 1. PBAE B4-S4-E7 구조식



그림 2. PBAE의 제형적 특징

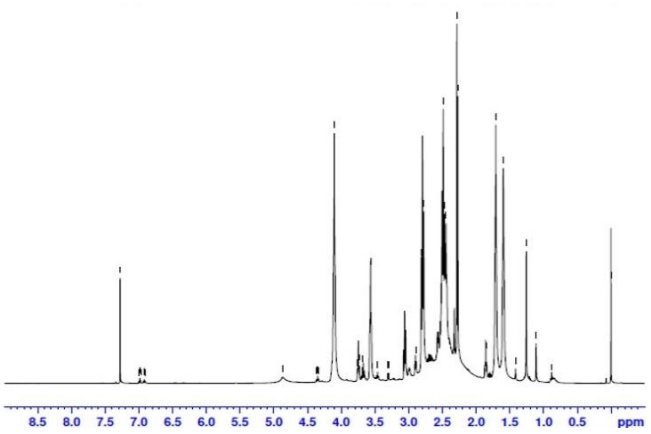


그림 3. PBAE B4-S4-E7 NMR 분석결과

본 연구에서는 B4-S4-E7의 조합과 hexylamine을 사용하여 PBAE를 합성하였다. 하지만 지금까지 밝혀진 PBAE의 라이브러리는 acylate 32가지, amine 100가지가 있다. 따라서 수천가지의 조합으로 합성이 가능할 것이며, 이러한 결과를 바탕으로 다양한 조합의 PBAE는 약물전달체 및 다양한 분야에서 생분해성 고분자로서 활용 가능 할 것이라 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (No. 2022R1-F1A1069516)

5.참고 문헌

[1] Liu, Yong, et al. "Poly (β-Amino Esters): synthesis, formulations, and their biomedical applications." *Advanced healthcare materials* 8.2 (2019): 1801359.

[2] Iqbal, Sajid, et al. "Poly (β-amino esters) based potential drug delivery and targeting polymer; an overview and perspectives." *European Polymer Journal* 141 (2020): 110097.

[3] Muralidharan, Archish, Robert R. McLeod, and Stephanie J. Bryant. "Hydrolytically Degradable Poly (β-amino ester) Resins with Tunable Degradation for 3D Printing by Projection Micro-Stereolithography." *Advanced Functional Materials* 32.6 (2022): 2106509.

[4] Dosta, P., V. Ramos, and S. Borrós. "Stable and efficient generation of poly (β-amino ester) s for RNAi delivery." *Molecular Systems Design & Engineering* 3.4 (2018): 677-689.

P-197

다약제 내성 암에 대한 PLGA 기반 초상자성 산화철 나노 입자 및 펄스형 전자기장 기반 치료 모듈 확립

최선민, 장휘진, 조혜연, 박상효, 기재홍*
연세대학교 보건과학대학 의공학부

Therapeutic modality using PLGA based SPION and PEMF targeting multidrug resistance cancer.

Seonmin Choi, Hwijin Jang, Hyeyoun Cho, Sanghyo Park, Jaehong Key*
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University Gangwon-do, Korea
*jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

The external electromagnetic field can be known as involved in many biologic processes for therapeutic effect. Pulsed electromagnetic fields (PEMF) are noninvasive and safe modality for cancer therapy. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) are used for various biomedical applications in diagnostics and therapeutics as imaging and thermal response agent with external stimulation. Through the effect of combined treatment with SPION and PEMF, it is expected to present a new paradigm of cancer treatment by diagnosing specific targets and inducting apoptosis in multidrug-resistant (MDR) cancer cells. In this study, for applying the above paradigm, it is intended to confirm the intracellular response by confirming the efficiency between PLGA nanoparticles loaded with SPION and PEMF. Based on these results, it aims to develop PLGA nanoparticles loaded with SPION and anti-cancer drug, Doxorubicin with modifying the surface with Hyaluronic acid and use with PEMF to verify effectiveness.

1. 연구 배경

전자기장을 이용한 치료법은 생체 조직에 전류를 생성시킬 수 있는 3-3000Hz 사이의 주파수와 지속 시간을 이용하여 발생하는 자기장의 효과를 이용하는 방식이다. 펄스형 전자기장은 특정 부위에 대해 비침습적이고 안전한 효과적인 치료법으로 알려져 있다. 전자기장의 의학적 적용으로는 5-300Hz 범위의 펄스형 전자기장으로의 노출은 골다공증, 파킨슨 병, 부상 치료 등 혈관 확장 및 신생 혈관을 촉진하는 치료 모듈로 알려져 있다. 또한 최근 연구를 통해 펄스형 전자기장이 항암효과에도 영향을 미친다고 발표되고 있다. 펄스형 전자기장이 연골육종, 유방암과 같은 다양한 암 유형에서 세포내 신호전달에 영향을 줌으로 항암 요법으로의 가능성을 제시하고 있다[1].

자성 나노 입자는 다양한 종류의 암 치료 및 진단에 많이 활용되어 왔으며, 나노 크기의 이점을 포함해 시각적, 자성적, 전기적 특성으로 인해 검진과 진단, 치료까지 생의학적 분야에서 활용도가 높은 부분이다[2]. 특히 초상자성 산화철 나노물질은 자기공명영상, 초음파 영상 및 온열 효과(hyperthermia)로 인한 세포 사멸 등 넓은 범위의 생의학적 분야에서 활용되고 있는, 임상적으로 FDA 승인을 받은 물질이다. [3,4,5] 또한 산화철 나노물질의 표면 개질을 통한 약물 및 RNA 전달이 용이하다는 점을 통해 약물전달 체계 방식에서도 중요한 부분을 차지하고 있다.

본 연구에서는 다약제 내성의 암세포에서의 약물 반응 한계점을 극복하기 위해 초상자성 산화철 나노입자를 적재한 PLGA 기반 나노입자와 펄스형 전자기장 치료 효과를 이용하였다. 초상자성 산화철 나노 입자 및 펄스형 전자기장과의 결합 효과를 기반으로, 항암제인 독소루비신과 초상자성 산화철을 적재하며, 암 및 종양 환경을 표적화하는 히알루론산을 코팅한 PLGA 기반의 나노입자를 개발하고, 펄스형 전자기장과의 결합 사용을 제시한다. 이 치료 모듈을 통해 Enhanced permeability and retention (EPR) 효과를 통한 수동적 표적 및 자성 이끌림, 히알루론산을 통한 암 종양 특이적 표적 전달로 인한 항암제 전달 효율 증가, 초상자성 산화철과 전자기장으로의 세포 특이적 반응을 예상한다. 위의 효과를 통해 다약제 내성 암세포에서의 특이적 진단 및 사멸 유도를 통한 암 치료의 새로운 패러다임을 제시할 것으로 예상된다.

2. 연구 방법

실험에 합성된 초상자성 산화철 나노입자는 현택환 교수님의 논문의 방식을 참고한, 열분해 방식을 통해 합성을 했다. 간단하게, Iron chloride hexahyrate와 Sodium oleate를 60℃에서 4시간 반응시킨다. 반응물을 증류수에 세척 작업을 거친 뒤, 감압 농축을 통해 Iron Oleate를 생성한다. 생성된 Iron Oleate와 Oleic acid를 320℃에서 30분 반응시킨 뒤 에탄올을 통해 세척을 진행하고, 공침 방식을 통해 침전물을 톨루엔에 녹여 초상자성 산화철 코어를 얻는다.

위의 방식을 통해 만들어진 초상자성 산화철 코어를 nanoprecipitation 방식을 이용해서 PLGA에 적재된 나노입자를 얻을 수 있다. 합성한 나노입자는 Dynamic light scattering (DLS)와 Transmission electron microscope (TEM)을 통해 입자의 Size를 확인할 수 있었으며, 적재된 산화철은 Ferene-S assay 방식을 통해 정량하였다.

펄스형 전자기장은 파라미터 조건에 따라 생체 내에서 다른 효과를 유도한다. 따라서 본 연구에서는 주파수 (10~100Hz), 자속 밀도 (~20mT), 펄스 폭 (20~30% duty cycle), 자극 시간 (~4 시간)의 파라미터 조건에 대한 영향을 분석하고자 한다. MDA-MB-231 cell에서의 선행연구에서 설정했던 조건에 따라 펄스형 전자기장의 파라미터를 설정하였으며, 8.9mT에서의 2h 자극 후 세포 내 산화철을 정량화 하였다.

3. 연구 결과 및 토의

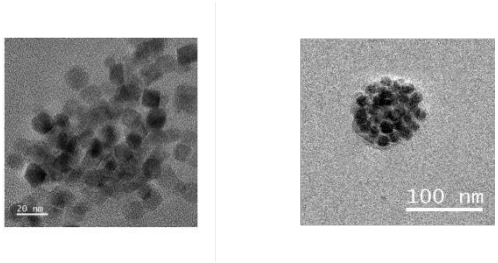


그림 1. TEM image of Superparamagnetic iron oxide nanoparticle and SPION loaded PLGA based nanoparticle

초상자성 산화철 코어와 초상자성 산화철 코어를 적재한 PLGA 나노입자를 그림 1을 통해 확인할 수 있다. 13~15nm의 크기로 무질서하게 퍼져있는 초상자성 산화철 코어와 달리, 클러스터된 산화철의 모습과 구형의 나노입자를 확인할 수 있으며, 나노입자 또한 100nm의 크기임을 확인할 수 있다. DLS를 통해 측정된 초상자성 산화철 나노입자의 크기는 153nm로 TEM에서의 size와 약간의 차이가 나는 것을 볼 수 있다. 이는 용매에서의 측정인 DLS에서의 측정이 유체역학적 지름으로 인해 크게 나온 것으로 보여진다.

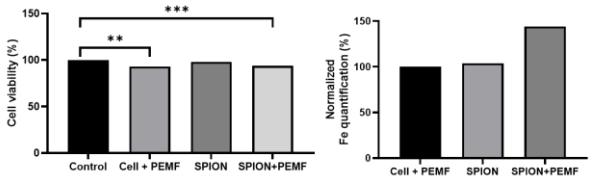


그림 2. Cell viability and Fe quantification comparison with and without Superparamagnetic iron oxide nanoparticles and PEMF

다약제 내성의 유방암인 MDA-MB-231를 선정하여 실험을 진행하였으며, SPION은 MDA-MB-231에 독성을 일으키지 않는 농도에서 실험을 진행하였다. 그림 2와 같이, SPION을 처리하지 않고, PEMF 만으로 MDA-MB-231에 유효한 사멸 수치를 확인할 수 있었으며, SPION과 PEMF를 복합적으로 처리할 때, 사멸 유도면에서 유효성을 확인할 수 있었다. 세포 내 철량을 통해 입자의 내재화를 확인할 수 있었으며, SPION만을 처리했을 때보다 SPION과 PEMF를 복합적으로 처리할 때 세포에 내재화된 철이 많음을 확인할 수 있었다. 외부 자극인 펄스형 전자기장 아래의 초상자성 산화철 나노입자를 통해 세포 내재화가 향상됨을 확인할 수 있다.

기존 항암제에 반응하지 않는 악성 유방암인 삼중 음성 유방암인 MDA-MB-231 cell을 기준으로, 펄스형 전자기장을 이용한 초상자성 산화철 나노입자에 항암제인 독소루비신을 같이 적재하며, 또한 암과 종양 환경을 표적화하는 리간드인 히알루론 산을 표면 개질한 나노입자를 사용함으로, 새로운 암 세포 치료 모듈을 제시할 계획이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (No. 2022R1-F1A1069516)

5. 참고 문헌

1. MURAMATSU, Yoshitaka, et al. Pulsed electromagnetic field stimulation promotes anti-cell proliferative activity in doxorubicin-treated mouse osteosarcoma cells. in vivo, 2017, 31.1: 61-68.
2. Huh, Y.M., et al., *In vivo magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals.* Journal of the American Chemical Society, 2005. **127**(35): p. 12387-12391.
3. Franke, J., et al., *System Characterization of a Highly Integrated Preclinical Hybrid MPI-MRI Scanner.* IEEE Trans Med Imaging, 2016. **35**(9): p. 1993-2004.
4. Guthkelch, A.N., et al., *Treatment of malignant brain tumors with focused ultrasound hyperthermia and radiation: results of a phase I trial.* J Neurooncol, 1991. **10**(3): p. 271-84.
5. Sadhukha, T., T.S. Wiedmann, and J. Panyam, *Inhalable magnetic nanoparticles for targeted hyperthermia in lung cancer therapy.* Biomaterials, 2013. **34**(21): p. 5163-71.

P-198

특발성 폐섬유증의 효과적인 치료를 위한 Discoidal Polymeric Particles

박상효, 장휘진, 조혜연, 최선민, 기재홍*

연세대학교 의공학과

Discoidal Polymeric Particles for the Effective Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Sanghyo Park, Hwijin Jang, Hyeyoun Cho, Seonmin Choi, Jaehong Key*

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, 1 Yonseidae-gil, Wonju, Gangwon-do, 220-710, South Korea

*jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an interstitial lung disease with no recognized cause, as well as a complication of severe coronavirus infection-19 (COVID-19). The only two known medicines that the FDA conditionally recommends for the treatment of IPF are nintedanib and pirfenidone. However, during clinical trials, these medications had certain adverse effects such as nausea, diarrhea, and liver toxicity. The goal of this work was to analyze the in vitro physicochemical characteristics of 3 μm discoidal polymeric particles containing nintedanib. These particles were evaluated by dynamic light scattering and loading amount to use for effective IPF treatment. For future works, in vivo stability, bio-distribution, and therapeutic effects will be further tested.

I. BACKGROUND

폐섬유증은 폐포 사이에 위치한 조직에 반복적으로 염증이 생겨 폐가 변형되고 두꺼워지면서 생기는 질환이다. 그 중에서도 예후가 가장 좋지 않은 병은 특발성 폐섬유증이다. 한번 섬유화된 폐를 회복시키는 치료제가 없으며, 정확한 원인도 없어 치료하기 어렵다[1,2]. 최근 COVID-19의 후유증으로 폐섬유화가 많이 발생하고 있으며, 진단 후 3-5년 내에 사망한다고 알려져 있다[3].

특발성 폐섬유증의 치료방법은 항섬유화 효과가 있는 페퍼니돈과 닌테다닙 약제를 사용하고 있다[4]. 하지만 이 두 가지 약물에는 간 독성 및 광과민성이라는 부작용을 유발한다[5]. 이에 나노기술을 적용하여 전달 효율을 향상시키는 약물전달시스템에 관한 연구들이 많이 진행되고 있다.

Top-down method의 경우 입자의 크기, 모양을 균일하게 조정할 수 있으며, 원반 모양의 입자는 암 주변의 혈관벽 및 암세포와 접촉할 수 있는 면적이 넓어 암세포에 존재하는 수용체 표적에 효과적인 것으로 보고되어 있다[6].

본 연구에서는 top-down method를 이용한 3μm의 poly(lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) 기반의 입자에 항섬유화 nintedanib을 적재하여 특발성 폐섬유증의 치료 효과를 고찰해 보았다.

II. METHODS

원반 모양의 입자는 나노 임프린트 리소그래피 (Nanoimprint Lithography) 방법으로 생산하였다[3-5]. 직경 3μm, 높이 1.49μm의 구멍을 가진 Silicon template는 Electron beam lithography 방식으로 제작되었다. Silicon template에 polydimethylsiloxane (PDMS) 용액을 사용해 PDMS template을 준비하였다. PDMS template에 polyvinyl alcohol (PVA) 용액을 사용해 Silicon template과 동일한 패턴이 새겨진 PVA template을 생산하였다. 생분해성 고분자인 PLGA를 dichloromethane (DCM)과 chloroform ($CHCl_3$)에 용해시키고, 항섬유화인 nintedanib을 dimethyl sulfoxide (DMSO)에 녹여 첨가하였다. Polymer 용액을 PVA template에 로딩한 후, 5분간 건조시켜 DCM과 $CHCl_3$ co-solvent를 기화시켰다. PVA template을 DI water (RT, 600ml)에 용해하여 입자를 생산하였다. 입자를 생산하면서 발생된 부유물은 Nylon filter (pore size:

100μm)와 Membrane filter (pore size: 1.2μm)를 이용하여 제거한 후, Centrifugation을 통하여 입자를 획득하였다. Nib-DPPs의 형태학적 특성은 주사전자현미경과 형광현미경을 이용하여 확인하였으며(그림1), 크기, 표면 전하는 zetasizer를 이용하여 확인하였다(그림2).

III. RESULTS AND DISCUSSION

Nib-DPPs는 top-down 방식으로 생산되어 균일한 모양과 크기를 가지고 있는 것을 주사전자현미경과 형광현미경을 통해 알 수 있었다. DPPs의 hydrodynamic diameter는 약 2.82 ± 0.47 μm로 측정되었다. Zeta-potential는 약 -30.9 ± 4.52mV로 음전하를 띄고 있다. 이는 PLGA의 functional group에 COOH가 있기 때문이다. 또한, nintedanib이 적재된 Nib-DPPs의 hydrodynamic diameter는 약 2.86 ± 0.19 μm로 측정되었다. Zeta-potential는 약 -23.0 ± 3.81mV로 음전하를 띄고 있다. 약물의 적재량은 약 15.82 ± 0.12%로 높은 양이 적재되었음을 알 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 추후 Nib-DPPs의 drug release profile, in vivo bio-distribution, ex vivo therapeutic effect를 통해 특발성 폐섬유증의 효과적인 약물전달 시스템의 가능성을 평가할 예정이다.

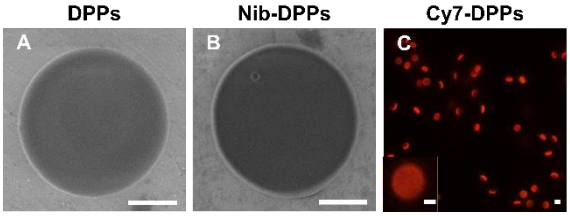


그림1. DPPs, Nib-DPPs, Cy7-DPPs의 형태학적 특성 분석

	Mean particle size (d.μm)	ζ-potential (mV)	Loading amount (%)
DPPs	2.82 ± 0.47	-30.9 ± 4.52	
Nib-DPPs	2.86 ± 0.19	-23.0 ± 3.81	15.82 ± 0.12

그림2. DPPs, Nib-DPPs의 크기, 표면전하와 loading amount

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by grants from the National Research Foundation of Korea (NRF), No. 2022R1-F1A1069516 and No. 2022R1A6A3A13070053.

REFERENCES

1. Somogyi, V., Chaudhuri, N., Torrisi, S. E., Kahn, N., Müller, V., Kreuter, M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next?. *European Respiratory Review*, **2019**, *28*.153.
2. Walters, G. I. Occupational exposures and idiopathic pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, **2020**, *20*, 103-111.
3. Ryerson, C. J., Kolb, M. The increasing mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: fact or fallacy?. *European Respiratory Journal*, **2018**, *51*.1.
4. Fraser, E., Hoyles, R. K. Therapeutic advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Medicine*, **2016**, *16*, 42.
5. Richeldi, L., Du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., Collard, H. R. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **2014**, *370*, 2071-2082.
6. Blanco, E.; Shen, H.; Ferrari, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature biotechnology* **2015**, *33*, 941.

P-199

폐암 치료를 위한 Silk Fibroin 기반 약물전달시스템 개발

조혜연[1], 장휘진[1], 최선민[1], 박상효[1], 기재홍[1*]

연세대학교 의공학과[1]

Development of Silk Fibroin-based Drug Delivery System for Lung Cancer Treatment

Hyeyoun Cho[1], Hwijin Jang[1], Seonmin Choi[1], Sanghyo Park[1], Jaehong Key[1*]

[1]Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

[*]jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

Lung cancer is one of the cancers with very high mortality and morbidity. Many studies are being conducted continuously to find ways to treat lung cancer. Anticancer drugs attack cancer cells and cause damaged to normal cells. Drug delivery through a drug delivery system is required to reduce the side effects on anticancer drugs. The protein polymer obtained from Bombyx mori silk, silk fibroin, is a biopolymer and can be used as a drug delivery carrier. It has advantages such as non-toxicity, biocompatibility, biodegradability, renewability and a slow rate of degradation in vivo. In nature, silk fibroin is soluble in water. Therefore, it is necessary to convert the water-soluble structures into a water-insoluble β-sheet structure. For conversion to the β-sheet structures, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol(HFIP) and ethanol were used. The silk fibroin-HFIP solution was loading on a PVA template fabricated by nanoimprint technology. And the loaded PVA template was immersed in ethanol. The average diameter and zeta potential of the particle produced in this way were measured to 2.66㎛ and -29.03㎷, respectively. And the drug-loaded particles slowly released the drug, delaying the initial rapid release.

1. 연구 배경

암은 우리나라 사망 원인 중 가장 큰 비율을 차지하고 있으며, 폐암은 사망률과 발병률이 매우 높은 암 중 하나이다. 폐암을 치료하기 위해 FDA에서 승인한 여러 종류의 약물들이 있으며 매년 더 나은 치료 방법을 찾기 위한 연구가 지속적으로 수행되고 있다. 현재 암을 치료하는 방법으로는 수술, 방사선 치료, 항암 화학 요법 등이 있는데 수술은 초기 환자에 국한되어 있고 전체 환자의 20% 미만에게만 적용이 가능하다는 단점이 있다. 방사선 치료는 수술이 불가능한 환자들에게 적용이 가능하지만, 수술에 비해 완치율이 낮다. 화학 항암 요법은 세포 분열을 억제하는 독성 물질을 주사해 암세포를 공격하지만, 암세포뿐만 아니라 정상세포에서도 동일하게 작용하여 정상조직의 손상이 불가피하다.

화학 항암 요법의 부작용을 줄이기 위해 약물전달시스템을 통한 약물 전달이 필요하다. 이전 연구에 따르면, 여러 크기와 모양의 입자 중 3㎛의 크기와 디스크 형태를 띠는 입자가 폐에 집중적으로 축적되는 것을 알 수 있다[1]. 또한, 약물전달체는 체내에서 가수분해되어 몸 밖으로 배출되어야 하기 때문에 생체에 적합한 생체 재료를 사용해야 한다.

Bombyx mori silk에서 추출한 silk protein은 biomedicine, cosmetics, structural material 등 다양한 분야에서 폭넓게 연구되고 있다. Silk protein은 누에에서 추출한 천연 섬유로 친수성 단백질인 sericin과 소수성 단백질인 fibroin으로 구성되며 생체 적합성, 생체 활성, 안정성 측면에서 우수한 성질을 가지고 있는 생체 재료이다[2]. Silk fibroin으로 만들어진 약물전달체는 생체 내 분해 속도가 느려 적재된 약물의 안정성을 유지하고 체내 순환을 연장시키는 역할을 한다.

자연에서 silk fibroin은 주로 무작위 코일, α-나선 구조 및 비정질 구조로 이루어져 있으며, 안정적인 3차원 silk fibroin 기반 입자를 만들기 위해서는 β-sheet 구조로의 전환이 필요하다[3]. 구조 전환은 유기용매나 ethanol 처리를 통해 가능하기 때문에 본 연구에서는 유기용매인 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol(HFIP)와 ethnaol을 사용하여 silk fibroin 3㎛ discoidal microparticle을 제작하였다. 또한, 입자 안에 폐암 화학 항암제인 docetaxel이라는 약물을 적재하였다. 제작된 입자는 현미경 이미지와 Dynamic Light Scattering(DLS) 데이터를 이용하여 입자의 형태학적 특성을 확인하고 약물의 적재량과 약물 방출 양상을 확인하였다.

2.연구 방법

(1) Silk fibroin 추출

Cocoon 상태의 Bombyx mori silk를 deionized water(DI water)에서 10분 동안 가열하여 표면의 불순물을 제거하고 autoclave를 이용해 120°C에 1시간 30분 동안 끓여 표면의 친수성 성분을 띄는 sericin을 제거하였다. Sericin을 제거한 silk fiber을 하루 동안 건조하고 9.3M lithium bromide solution에 용해시킨 후, dialysis bag을 이용해 3일 동안 투석하여 염을 제거하였다. 원심분리로 상층액을 제거한 후 pellet을 동결건조하여 silk fibroin을 추출하였다.

(2) Silk fibroin 3㎛ discoidal microparticles 생산

동결건조된 Silk fibroin과 docetaxel을 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol(HFIP)에 용해시키고 3㎛의 디스크 형태의 패턴이 그려져 있는 PVA template에 균일하여 loading 하였다. Loading된 PVA template은 건조해 유기용매를 증발시키고 silk fibroin의 β-sheet 유도를 위해 ethanol에 2시간 동안 침지 시켰다. 그리고 2시간동안 DI water에 교반 시켜 PVA를 녹였다. 나일론 필터와 멤브레인 필터로 불순물을 제거하고 원심분리하여 상층액을 제거한 후 동결건조하여 입자를 생산하였다.

(3) 입자의 형태학적 특성 평가

입자를 DI water에 분산시켜 Dynamic Light Scattering(DLS, Zetasizer Nano zs90, UK)로 입자의 크기와 제타 전위를 측정하였다. 입자의 형태는 광학 현미경(Eclipse, Japan)을 이용하여 관찰하였다.

(4) 약물의 loading content 측정

화학 항암제 docetaxel이 적재된 입자를 1mg/ml의 농도로 DMSO에 충분하게 녹이고 multi-mode reader(HTX Multi-Mode Reader, USA)를 사용하여 255nm의 파장에서 absorbance를 측정하였다. 측정값을 이용해 docetaxel의 standard curve를 그리고 입자에 loading된 docetaxel의 양을 계산하여 최적 조건을 확립하였다.

(5) 약물 방출 평가

생산된 입자를 1mg/ml의 농도로 PBS에 녹여 dialysis bag에 넣고 정해진 시간에 따라 방출된 docetaxel의 fluorescence를 확인하였다. Fluorescence는 형광 분광법을 사용하여 multi-mode reader(HTX Multi-Mode Reader, USA)로 255nm의 파장에서 측정되었고 입자에서 약물이 전부 방출되었을 때의 방출량을 100%로 하여 각 시간대의 약물 방출량의 비율을 계산하였다.

3. 연구 결과

입자의 형태학적 평가는 그림 1. 과 2.를 통해 확인할 수 있다. 그림 1. 은 광학 현미경을 이용하여 측정한 이미지로 silk fibroin microparticle이 3㎛ 크기의 디스크 형태로 균일하게 생산된 것을 확인할 수 있다.

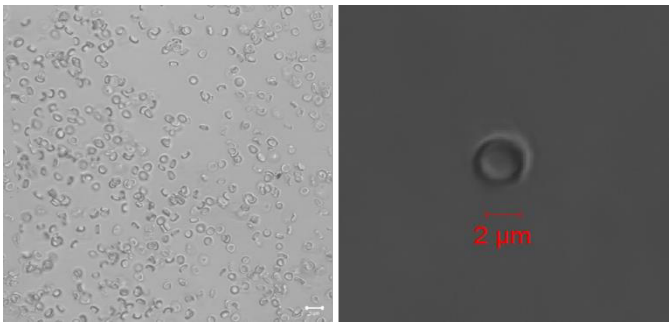


그림 1. 입자의 현미경 이미지 (Scale bar = 2㎛)

그림 2.는 DLS를 통해 용액에서 산란된 빛의 강도를 측정하여 입자 특성을 확인하였다. Silk fibroin microparticle의 평균 직경은 2.66㎛이고 제타 전위는 -29.03㎷로 측정되었다.

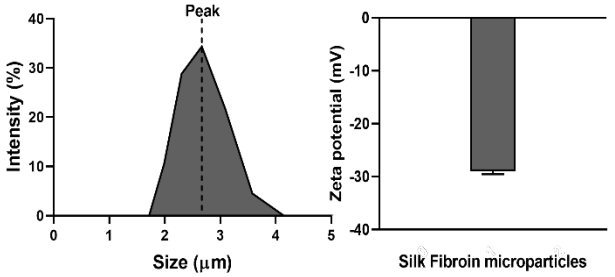


그림 2. 입자의 직경과 제타 전위

약물이 입자에 적재되는 최적 조건을 결정하기 위해 docetaxel을 10mg, 20mg, 30mg, 40mg의 네 가지 조건으로 넣어 입자를 생산하였다. 그림 3. 을 보면 30mg의 docetaxel을 사용하였을 때 약물의 loading content가 38.29%로 가장 높은 값을 나타냈다.

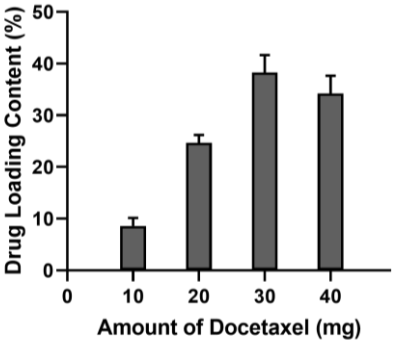


그림 3. 입자의 docetaxel loading content

약물의 방출 양상을 확인하기 위해 시간별 약물의 방출량을 측정하였다. 그림 4.의 측정 결과를 보면 초반 1일에 35.65%까지 다소 빠르게 방출하였고 2일부터 서서히 방출되기 시작하여 10일 후에 약물이 전부 방출되었다.

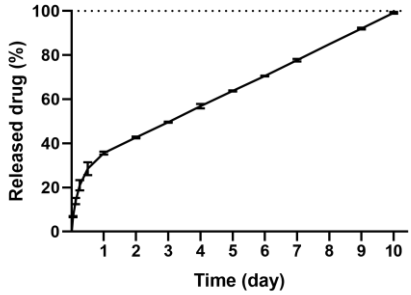


그림 4. 시간에 따른 docetaxel 방출 그래프

결론적으로 본 연구의 입자는 silk fibroin을 운반체로 사용하여 약물로 인해 유발되는 체내 독성과 부작용을 감소시키고 약물의 초반 급속 방출을 지연시켜 표적 부위로의 전달 효율을 향상시켜 치료 효과를 증진시킬 수 있다. 이러한 약물 전달 시스템은 다양한 폐 질환 치료에 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (No.2022R1-F1A1069516)

5.참고 문헌

[1] P. Decuzzi, et al. “Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles.” *Journal of Controlled Release*, vol141, p320-327, 2010

[2] Y. Ma, et al. “Multi-Responsive Silk Fibroin-Based Nanoparticles for Drug Delivery.” *Frontiers in Chemistry*, Vol8, p585077, 2020

[3] N. Johari, et al. “Tuning the confomation and mechanical properties of silk fibroin hydrogels.” Europen Polymer Journal, Vol134, p109842, 2020

P-200

폐암의 효과적인 치료를 위한 하이브리드 약물전달체 개발

김가희, 장휘진, 조혜연, 박상효, 기재홍*
연세대학교 의공학과

Development of hybrid drug delivery system for lung cancer treatment

Gahee Kim, Hwijin Jang, Hyeyoun Cho, Sanghyo Park, Jaehong Key*
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University Gangwon-do, Korea
*jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

Lung cancer is a disease with high incidence and mortality worldwide. Therefore, there is a need for an effective lung cancer treatment method. The development of drug delivery systems using nanotechnology could be a new approach. The size, shape, material and surface charge of a drug delivery system are key factors influencing bio-distribution and particle stability, drug release patterns, and cellular internalization. 2 hours after intravenous injection, 3um particles are known to accumulate well in the lungs. Positively charged nanoparticles(NPs) penetrate cells better than microparticels. Docetaxel is a widely used anticancer drug for the treatment of lung cancer. HA is known as a CD44 ligand overexpressed in cancer cells. Therefore, in this study, we propose a hybrid drug delivery system combining nanoparticles and microparticles. Hybrid particles have potential as drug delivery systems for effective lung cancer treatment.

1. 연구 배경

폐암은 2020년 전 세계 암 발생 2위, 사망 1위로 전 세계적으로 발병률과 사망률이 높은 질병이며, 진단 후 5년 생존률이 15% 이하로 매우 낮다[1]. 이렇게 폐암의 사망률이 높은 이유는 진단 환자의 70%가 이미 진행된 병기에 해당하고, 치료 후 5년 이내에 40%가 재발할 정도로 재발률이 높기 때문이다. 폐암 치료를 위한 대표적인 방법 중 하나로서 항암화학요법이 있으나 이는 정상세포에도 비특이적으로 작용하여 백혈구 수 저하, 과민증, 탈모 등의 부작용들을 유발한다. 따라서 폐암 치료를 위한 효과적인 방법이 필요하다.

약물전달시스템(Drug Delivery System, DDS)는 약물전달체를 설계하여 필요한 양의 약물을 원하는 곳에 전달함으로써 부작용은 줄이고, 효능은 증대시키는 기술을 말한다. 약물전달체의 크기, 형태, 재료, 표면 전하와 같은 특성은 생체 내 분포, 안정성, 약물방출양상, 세포 내재화 등에 영향을 주기때문에 효과적인 약물전달시스템을 위해서는 다양한 요건들을 고려해야하며, 특히 약물전달시스템을 표적 부위에 전달하는것과 약물전달시스템의 약물 방출 양상 조절은 효과적은 폐암 치료를 위한 약물전달체 개발에 필수적이다[2-3]]. 또한 약물전달체 생산방식에는 크게 탑다운 방식과 바텀업 방식이 있다. 따라서 본 연구에서는 이러한 다양한 특성들과 생산방식을 조합해 폐암 치료에 효과적인 약물전달시스템을 개발하고자 한다.

폐암 치료에는 폐암의 미세소관 분리를 방해하여 작용하는 Taxel계열의 항암제가 널리 쓰이고 있다. 특히 Docetaxel은 폐암을 비롯한 여러 유형의 암을 치료하는데 널리 사용되는 항암제이며, 비소세포폐암에서 Paclitaxel 보다 효과적이라고 알려져있다[4].

한편 Hyaluronic acid(HA)는 많은 유형의 암세포에 과발현되는 CD44 수용체와 결합하는 리간드로 알려져있다[5].

이전 연구를 통해 다양한 사이즈와 형태의 입자 중 3㎛ 크기의 디스크모양의 입자(DPP)는 폐에 집중적으로 축적되는 것으로 알려져 있다[2-3]

본 연구에서는 효과적인 폐암 치료를 위한 약물전달체 개발을 위해 가수분해성이 높고 생체적합한 Polyglycolic acid(PGA) 기반의 3㎛ DPP와 docetaxel, HA를 이용하였다. 음전하의 PGA DPP 표면에 Docetaxel이 적재되어있는 양전하의 나노입자(NP)를 정전기적 인력으로 결합하였으며, 결합된 NP 표면에 HA를 노출시킴으로써 폐암 세포로의 표적효과를 얻고자 하였다. Docetaxel은 시간이 지남에 따라 PGA의 높은 가수 분해 특성으로 분리 및 방출되어 폐암에 효과적으로 작용하도록 설계하였다.

2. 연구 방법

1. 3㎛ discoidal polymeric particles (DPP) 생산

PGA 46㎎를 hexafluoroisopropano(HFIP) 300㎕에 녹인 후 PVA형판에 loading하였다. PVA를 물에 녹이고 1.2㎛ pore size의 멤브레인 필터에 PGA DPP를 수득하였다.

2. HA-PEI-PLGA nanoparticles (HSNP) 생산

Oil-in-water emulsion 방식을 사용하여 NP를 생산하였다. Docetaxel 20mg, HA-PEI-PLGA polymer 30㎎를 chloroform 1㎖에 각각 녹인 후 PVA (Polyvinyl alcohol) 2% solution 3㎖ + DI 9ml solution에 dropwise로 넣어주었다. 5분간 충분히 voltex한 후 3분 간 초음파를 가해준 후 20분간 감압 증류하였다. 4,000 rpm에서 5분, 10,000 rpm에서 5분간 차례로 원심분리 후 NP를 수득하였다.

3. Hybrid particle (HSNP-DPP) 생산

생산 된 HSNP와 DPP를 증류수상에서 1시간 동안 혼합한 후 4,000rpm에서 원심분리하여 HSNP-DPP를 수득했다.

4. Characterization

입자를 증류수에 분산하여 zetasizer(Nano zs90, Malvern Instruments, UK)로 시간에 따른 입자의 ζ-potential의 변화를 측정했다. 입자의 형태는 주사 전자 현미경 (Scanning Electron Microscopy, SEM)을 사용하여 관찰하였다.

3. 연구 결과

폐암의 효과적인 치료를 위한 약물전달체 개발을 위해 설계된 HSNP-DPP 하이브리드 입자는 양전하인 HSNP와 음전하인 DPP를 증류수 상에서 DPP의 표면에 HSNP가 붙는 조건을 확립하였다. 확립된 조건에서의 HSNP-DPP 입자의 SEM 관찰 결과 매끈한 DPP 표면과 달리 구형 SNP가 DPP 표면에서 관찰되는 것을 확인 할 수 있었다.

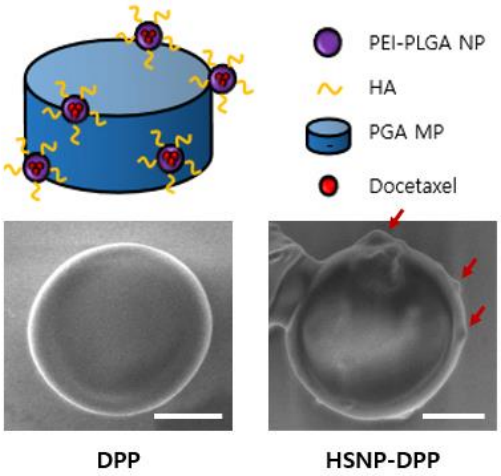


그림 1. HSNP-DPP의 모식도와 SEM 이미지 (scale bar: 1㎛)

HSNP-DPP를 결합하기 위한 DPP와 HSNP의 결합 조건은 다음과 같은 식을 이용해 결정하였다[6].

$$W_a = CV_a\rho_a \frac{W_m}{\rho_m V_m}$$

W_a : 첨가 입자량(g)
C : coverage ratio
V_a : 첨가 입자 1개 부피 (m^3)
ρ_a : 첨가 입자 밀도(g/m^3)
W_m : 본 입자량(g)
ρ_m : 본 입자 밀도(g/m^3)
V_m : 본 입자 1개 부피 (m^3),

DPP의 제타전위는 -20.73mV로 음전하를 가지며, HSNP는 제타전위 +12.4mV로 양전하를 가짐을 확인하였다. coverage ratio를 5, 10, 20%로 DPP와 HSNP를 정전기적 인력으로 결합한 후 제타전위를 확인한 결과 5%에서는 +0.599mV, 10%에서는 +1.17mV, 20%에서는 +3.99%로 변화됨을 확인하였다.

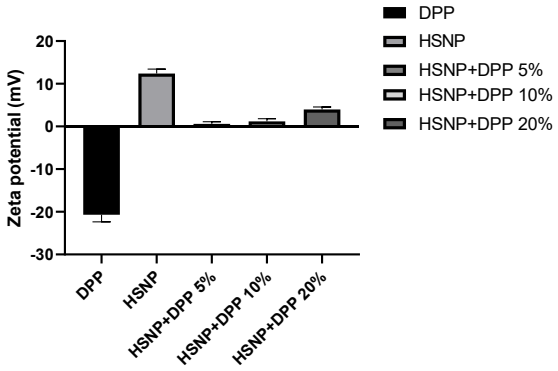


그림 2. HSNP-DPP의 결합 비율별 제타 전위 변화 퍼센트

이를 통해 양전하인 HSNP의 투여 비율을 높일수록 DPP 표면에 HSNP가 더욱 많이 결합한다는 것을 확인 하였다.

따라서 본 연구에서는 폐암의 효과적인 치료를 위한 약물전달체를 개발하고자 하였다. 양전하의 NP와 음전하인 DPP가 정전기적 인력으로 결합되어있는 것을 SEM과, ζ-potential의 변화를 통해 확인하였다. ζ-potential의 변화를 통해 HSNP와 DPP에 결합 비율에 따른 다양한 조건에서의 HSNP-DPP 결합을 확인하였다. 향후 HSNP의 약물 적재를 통해 실제로 본 연구에서 제안하는 입자가 폐암 치료에 효과적으로 작용가능한지 확인 할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (No. 2022R1-F1A1069516)

5.참고 문헌

[1] Sung, Hyuna, et al. "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* (2021).
Siegel, Rebecca, et al. "Cancer statistics, 2014." CA: a cancer journal for clinicians 64.1 (2014): 9-29.
[2] Decuzzi, P., et al. "Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles." *Journal of Controlled Release* 141.3 (2010): 320-327.
[3] He, C., et al., Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles. Biomaterials, 2010. 31(13): p. 3657-66.
[4] Esteban, E., Gonzalez de Sande, L., Fernandez, Y., Corral, N., Fra, J., Muniz, I., ... & Lacave, A. J. (2003). Prospective randomised phase II study of docetaxel versus paclitaxel administered weekly in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Annals of oncology*, *14*(11), 1640-1647.
[5] ARUFFO, Alejandro, et al. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell*, 1990, 61.7: 1303-1313.
[6] TAN, Wai Kian, et al. Micro-and nano-assembly of composite particles by electrostatic adsorption. *Nanoscale research letters*, 2019, 14.1: 1-9.

P-201

만성 창상 치료를 위한 카탈레이스 효과를 가진 하이드로겔 드레싱

김민지[1†], 지한비[1†], 민창희[1], 최영빈[1,2,3,*]

[1]서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공

[2]서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소

[3]서울대학교 의과대학 의공학과

Hydrogel dressing with catalase-like activity for treatment of chronic wound

Min Ji Kim[1†], Han Bi Ji[1†], Chang Hee Min[1] and Young Bin Choy[1,2,3,*]

[1] Interdisciplinary Program in Bioengineering, College of Engineering, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea
[2] Institute of Medical & Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul 03080, Republic of Korea
[3] Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul 03080, Republic of Korea
[*]ybchoy@snu.ac.kr

Abstract

Patients with diabetes mellitus often suffered from delayed non-healing wound, which is characterized by excessive reactive oxygen species (ROS), such as hydrogen peroxide (H_2O_2), and hypoxia environment. To treat this, a lot of strategies have been proposed to scavenge reactive oxygen species which, however, were not insufficient effective in reduce ROS and delivery oxygen (O_2). Herein, in this study, we propose a hydrogel based wound dressing with catalase activity to expedite healing of chronic wounds. For this, we developed a biocompatible polyethylene glycol (PEG) based hydrogel (HG) embedded with a biomaterial possessing catalase-like activity (CAM). *In vitro* tests verify that the hydrogel with CAM can efficiently decompose H_2O_2 and generate O_2. The work is in progress to assess *in vivo* effects on chronic wound healing.

1. 연구 배경

만성 창상 (Chronic wound)은 창상이 발생한 후 일정 기간이 지나도 원래 피부로 재생되지 않는 것으로, 4단계의 창상치유기전 중 염증 단계가 지연되어 발생한다고 알려져 있다. 만성 창상을 일으키는 대표적인 질환은 당뇨병성 궤양으로, 당뇨병성 궤양에서 과도하게 발생하는 ROS (reactive oxygen species) 및 저 산소 환경은 염증 단계를 지연시킬 뿐만 아니라, 세포 재생 또한 억제하여 조직 재생 단계까지 지연시켜 만성 창상을 유발한다 [1,2].

따라서, 만성 창상을 치료하기 위해서는 ROS의 제거 및 산소의 공급이 동시에 가능한 드레싱의 개발이 필요하다. 그러나, 현재까지 개발된 드레싱은 주로 천연항산화제를 하이드로겔, 폼, 필름 등에 탑재하여 ROS만 제거하는 것에 주 목적을 두고 있다. 이러한 드레싱은 생체 적합하다는 특징이 있으나, ROS 제거 효율이 낮은 단점이 있다. 산소 공급에 대한 치료법의 경우, 산소 치료 챔버를 이용하여 창상 부위에 국소적으로 전달하려는 시도가 있으나 높은 비용 및 낮은 접근성으로 인해 광범위하게 사용되기 어려울 뿐만 아니라 산소의 전달 효율이 낮다는 한계가 있다.

이러한 문제점을 해결하기 위해 본 연구진은 ROS의 제거 및 산소의 공급을 위한 하이드로겔을 개발하였다. 하이드로겔은 생체 적합한 고분자와 카탈레이스 기능을 가진 물질 (catalase-like activity material, CAM)로 구성하였으며, 연조직과 유사한 기계적 강도를 가진 하이드로겔을 제작하였다.

2. 연구 방법

개발된 하이드로겔은 생체 적합한 고분자인 4-arm polyethylene glycol (4-arm PEG, 40 kDa)을 기반으로 하며, 가교 정도를 조절하여 연조직 (soft tissue)과 유사한 강도를 가질 수 있도록 최적화하였다. 또한 카탈레이스 기능을 평가하기 위해 CAM 물질이 탑재된 하이드로겔 (HG w/ CAM)과 CAM이 탑재되지 않은 하이드로겔 (HG w/o CAM)을 준비하였다.

하이드로겔의 다공성 구조를 확인하기 위하여, 주사 전자 현미경 (Scanning Electron Microscope, SEM)을 이용하여 동결 건조한 하이드로겔의 내부를 관찰하였다. 또한 HG w/ CAM 및 HG w/o CAM의 팽윤도 (swelling ratio)를 측정하였다. 이 때, 팽윤도는 아래의 식을 이용하여 계산하였다.

팽윤도 (%) = $[(W_s - W_d)/W_d] \times 100$ (%)

(W_s: 팽윤된 샘플의 무게, W_d: 건조된 샘플의 무게)

기계적 물성 평가를 위해, 동결 건조한 하이드로겔을 24시간 동안 pH 7.4 PBS로 팽윤시켜 평형 팽윤 상태에 이르게 한 후, 만능재료시험기 (Universal Testing Machine, UTM)를 이용하여 압축 강도를 측정하였다.

하이드로겔의 카탈레이스 기능은 창상의 환경을 모사하는 0.5 mM H_2O_2가 포함된 pH 7.4 PBS에 HG w/ CAM 및 HG

w/o CAM을 48시간 동안 배양하여 시간에 따른 H_2O_2의 농도와 O_2의 발생량을 측정함으로써 평가하였다. H_2O_2의 농도는 H_2O_2와 vanadium pentoxide 용액과의 반응을 통한 흡광도를 자외선/가시광선 분광광도계로 측정하였고, O_2의 농도는 용존산소측정기로 측정하였다.

3. 연구 결과

그림 1을 통해 확인할 수 있듯이, HG w/ CAM 및 HG w/o CAM 모두 다공성 구조를 가지고 있으며, 약 2400%에 달하는 높은 팽윤도를 보였다. 하이드로겔의 압축 강도를 측정한 결과 HG w/ CAM과 HG w/o CAM의 강도는 각각 26.79와 23.58 kPa로, 피부의 압축 강도와 유사한 값을 가짐을 확인하였다 (그림 2) [3].

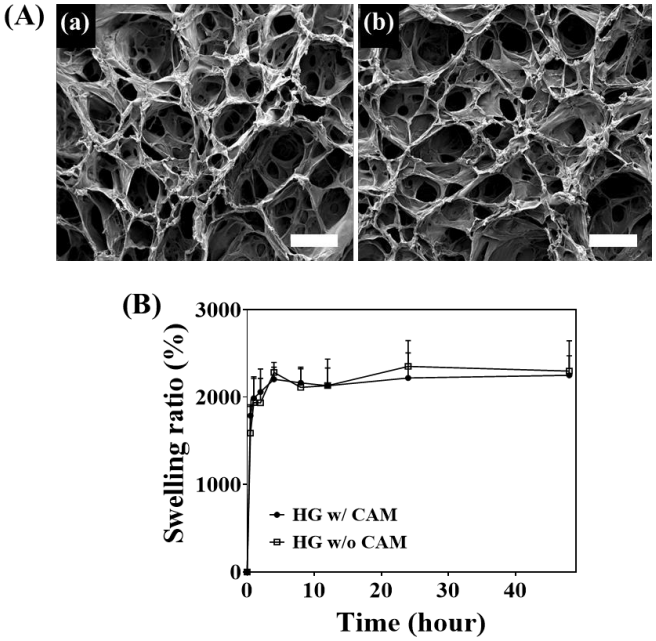


그림 1. (A) 하이드로겔 다공성 구조의 SEM 이미지. (a) HG w/ CAM, (b) HG w/o CAM, Scale bars = 50 μm, (B) 하이드로겔의 팽윤도 변화.

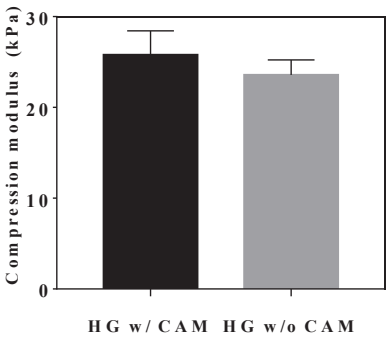


그림 2. 하이드로겔의 기계적 물성 평가.

만성 창상을 모사한 환경에서 HG w/ CAM은 48시간 동안 약 94%의 H_2O_2를 제거함과 동시에 약 1 mg/L의 농도의 산소를 발생시켰다 (그림 3). 반면, HG w/o CAM은 48시간 동안 약 60%의 H_2O_2를 감소시켰는데, 이는 H_2O_2가 하이드로겔에 흡착되었기 때문이다. HG w/o CAM의 경우, 카탈레이스 기능이 없으므로 48시간 동안 산소는 발생하지 않았다. 이러한 결과는 HG w/ CAM이 효과적으로 카탈레이스 역할을 수행할 수 있음을 보여준다.

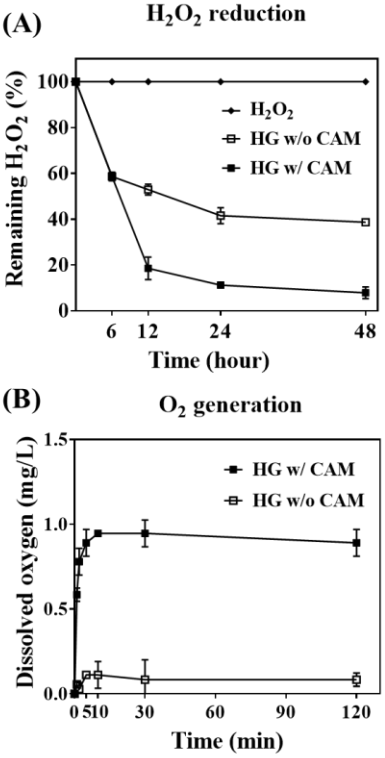


그림 3. *In vitro* 환경에서 하이드로겔의 카탈레이스 역할 평가. (A) H_2O_2의 농도 변화, (B) O_2의 농도 변화.

4. Acknowledgements

본 연구는 산업통상자원부와 한국산업기술진흥원의 "국제공동기술개발사업"의 지원을 받아 수행된 연구결과임. (과제번호 P0017190)

5. 참고 문헌

[1] Volpe, C.M.O., Villar-Delfino, P.H., Dos Anjos, P.M.F. and Nogueira-Machado, J.A., 2018. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell death & disease*, *9*(2), pp.1-9.

[2] Dissemond, J., Kröger, K., Storck, M., Risse, A. and Engels, P., 2015. Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review. *Journal of wound care*, *24*(2), pp.53-63.

[3] Pailler-Mattei, C., Bec, S. and Zahouani, H., 2008. In vivo measurements of the elastic mechanical properties of human skin by indentation tests. *Medical engineering & physics*, *30*(5), pp.599-606.

P-202

녹내장 치료를 위한 Latanoprost 탑재 PLGA 나노입자의 이온영동 안구전달

김세나[1,+], 민창희[1,+], 지한비[2], 김민지[2], 최영빈[1,2,3,*]

서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소[1]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공[2]

서울대학교 의과대학 의공학과[3]

Iontophoretic Ocular Delivery of Latanoprost-loaded PLGA Nanoparticles for Glaucoma Treatment

Se-Na Kim[1,+], Chang Hee Min[1,+], Han Bi Ji[2], Min Ji Kim[2], Young Bin Choy[1,2,3,*]

Medical Research Center, Institute of Medical & Biological Engineering, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea[1]

Interdisciplinary Program in Bioengineering, College of Engineering, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea[2]

Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul National University, Seoul Republic of Korea[3]

[*]ybchoy@snu.ac.kr

[+]These authors contributed equally to this work

Abstract

Prolonged drug efficacy to reduce the number of administration is a key factor in the successful treatment of glaucoma through topical drug delivery to the eye. Therefore, we propose a new strategy for iontophoretic ocular delivery of drug loaded nanoparticles. Our strategy is based on topical administration of the nanoparticles followed by their permeation into the eye tissues via noninvasive iontophoresis. Thus, those nanoparticles stayed longer in the eye, and during this period, the drug was released in a sustained manner, thereby prolonging drug exposure even with one-time treatment. The nanoparticles were made of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), which were loaded with a glaucoma drug, latanoprost (i.e. LTP-NP). We varied the size of the nanoparticles at 100, 200, 300, and 500 nm and sought to find the optimum size under the fixed conditions for iontophoresis proposed in this work (4 mA; 30 min). The nanoparticles were indeed deposited in the eye tissues, where with an increase in particle size, drug release was more sustained, but fewer particles could permeate into the eye tissues. Because of these two competing factors, iontophoretic delivery of the 300-nm particles exhibited the most prolonged drug efficacy in vivo for more than 7 days, and showed an approximately 23-fold increase in drug efficacy compared with that of Xalatan®, a commercially available eye drop of latanoprost developed for once-a-day administration every day.

1. 연구 배경

안구 조직에 약물을 투여하는 방법 중 점안액을 이용한 국소 약물전달 방법은 가장 편리하고 선호되는 방법이지만, 빠른 눈물 순환과, 눈 깜박임 때문에 야기되는 낮은 전안부 잔류시간 때문에 약물의 생체이용도가 낮은 단점이 있다. 이 때문에 임상에서 사용하는 많은 점안액들은 하루에 3~4회 투여해야 하며, 이러한 치료법은 환자가 의사의 처방을 지키는 것을 어렵게 한다. 이를 해결하기 위해 약물탑재 입자나, 점성증강제를 사용한 국소 약물전달 제형이 제안되었고, 이 방법들은 약물의 효용성을 증가시켰지만, 여전히 하루에 1~2회 지속적으로 점안액을 투여해야한다.

점안액을 이용한 국소 약물전달 방법은 성공적인 녹내장 치료에도 큰 장애가 된다. 실명의 주된 원인인 녹내장은 비정상적으로 상승한 안압 때문에 시신경이 손상되는 만성 질환으로, 안압을 하강시킬 수 있는 prostaglandin 제제를 하루에 1~2회 지속적으로 투여해야 한다. 초기 녹내장의 치료의 성공은 정확하게 처방에 따라 약물을 투여하는 것이 중요하지만, 많은 수의 환자가 투여 일정을 놓쳐 치료효과가 떨어지는 문제가 있다 [1, 2]. 투여 횟수는 줄이면서 안약의 효용성은 증가시키는 방법으로 주사를 통한 약물 전달 방법도 있지만, 환자의 편의도가 낮은 문제가 있다.

이온영동을 통한 눈으로의 약물전달은 비침습적인 방법으로 적절한 범위의 전류 (<5 mA) 조건을 사용하면 안구 조직에 비가역적인 손상없이, 목표 안구 부위에 약물의 흡수도를 높일 수 있는 방법으로 단순 확산을 통한 약물전달법과 비교하여 Dexamethasone, gentamicin, ciprofloxacin과 같은 약물의 효용성을 증가시킬 수 있다. 그러나 약물이 조직에 흡수 된 뒤, 장기간 조직에 머무르지 못하기 때문에 약물을 이온영동을 통해 눈으로 전달하는 방법으로는 약물의 효용성을 장기간 유지하기 어렵다.

위와 같은 문제를 해결하기 위해 본 연구에서는 약물이 탑재된 나노입자를 이온영동을 통해 안구로 전달함으로써 투여 횟수는 줄이고, 약물의 효용성을 증가시키고자 하였다. 나노입자는 poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)로 만들어졌으며, 녹내장 치료제인 Latanoprost를 탑재하였다 (LTP-NP). 다양한 크기의 나노입자를 제작한 후, *in vitro* 약물 방출 시험, 크기별 나노입자의 *in vivo* 투과량 시험, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) 시험 결과를 기반으로 최적의 입자를 선정하였다.

비침습적 이온영동법을 통해 최적 조건의 LTP-NP를 조직 내에 국소 전달 하여, 투과량을 증가시켰으며, 이를 통해 나노입자가 안구 조직에 오래 머무르게 되고, 입자가 조직에 머무르는 동안 약물을 서방출하여, 한 번의 투여로, 안구 조직에 약물이 노출되는 시간을 증가 시켰으며, 약물의 효과 지속시간도 증가시켰다.

2. 연구 방법

LTP-NP는 4가지 다른 크기(100, 200, 300, 500 nm, 각각 LTP-NP100, LTP-NP200, LTP-NP300, LTP-NP500)로 oil-in-water emulsion method를 통해 제작되었다. 제작한 LTP-

NP의 약물 탑재량 및 *in vitro* 약물 방출 프로파일은 high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS)장비를 사용하여 분석하였다. 제작한 LTP-NPs의 *in vitro* 세포독성 시험은 mouse fibroblast cell (L929)과 human corneal epithelial cell (HCEC)을 이용하여 평가하였다. 나노입자의 이온영동 유무에 따른 *in vivo* 투과량 시험을 위해, 약물 대신 Nile red(NR)가 로딩된 PLGA 나노입자(NR-NPs)를 tablet 제형으로 만든 후 New Zealand White rabbit (NZW)의 눈에 국소 투여하였다. 전안부 조직에 침투된 NR-NP의 양을 정량화하기 위해 HPLC-MS를 이용하여 안구 조직내 NR 함량을 측정했다. *In vivo* PK, PD test를 위해, NZW의 눈에 LTP-NP의 tablet 제형 또는 점안제형을 투여하였다. *In vivo* 실험군은 이온영동을 통해 LTP-NP를 전달한 군, 이온영동 없이 단순 확산을 통해 LTP-NP를 전달한 군, 시판 latanoprost 점안제형인 Xalatan®을 투여한 군으로 구성되어 있다. LTP-NP 또는 점안제형을 투여한 후, 정해진 시간에 토끼의 전안부에서 aqueous humor (AH)를 채취한뒤, AH내 latanoprost의 농도를 ELISA 키트를 사용하여 분석하였다. PD 평가를 위해 약물 제형 투여 후 정해진 시간에 토끼의 안압을 측정했다.

3. 연구 결과

LTP-NP의 약물 탑재량은 40~60 μg/mg 범위 내에 입자의 크기가 커질수록 증가하는 것으로 나타났으며, *In vitro* 약물 방출 시험 결과, 입자 크기가 커질수록 약물이 장기간 서방출되는 것으로 나타났다. *In vitro* 세포독성시험을 통해 제작한 모든 크기의 입자가 생체적합함을 확인하였다. *In vivo* 투과량 시험 결과, 이온영동을 통해 입자를 안구 조직에 전달한 경우, 그렇지 않을 때보다 나노입자의 투과량이 확실히 증가하는 것으로 나타났다. 입자의 크기가 작을수록 증가하였고, 이온영동 시간을 길게 할수록 투과량이 증가하였다. 그러나 30분과 40분 이온영동한 군 사이의 투과량 증가는 크지 않았다 (그림 1). 이러한 이유로 *in vivo* PK, PD실험에서 이온영동 시간은 30분으로 고정하였다.

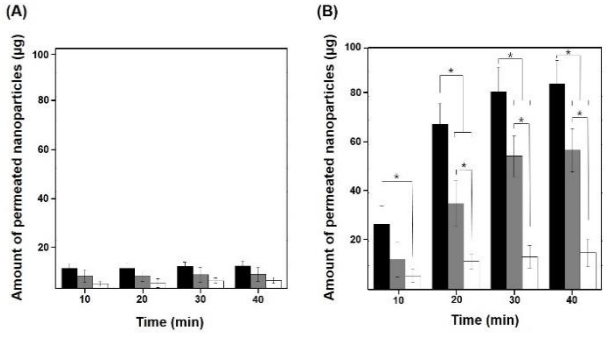


그림 1. 이온영동 유무에 따른 *in vivo* 나노입자 투과량 결과. (A) 이온영동 없이 나노입자 전달, (B) 이온영동을 통해 나노입자 전달. NR-NP200 (■), NR-NP300(■), NR-NP500(□).

In vivo PK test 결과 AH에서 약물이 검출되는 기간은 점안제형을 눈에 전달한 군보다 LTP-NP를 눈에 전달 한 군에서 증가하였다. 또한 이온영동을 통해 LTP-NP를 전달한 군이 그렇지 않은 군에 비해 약물이 검출되는 기간이 증가하였다. 모든 군에서 C_{max}값과 T_{max}는 각각 125~140 ng/ml, 2 h으로 유사하였으나, AUC 값의 경우 가장 효과가 좋았던 LTP-NP300을 이온영동을 통해 전달한 군은 점안제형을 전달한 군에 비해 23배 높은 값을 보였다. *In vivo* PD 시험 결과, LTP-NPs를 이온영동을 통해 안구에 전달하는 방법은 점안제형을 투여하는 것보다 안압의 감소 기간을 증가시켰다. 특히 LTP-NP300를 이온영동을 통해 전달한 군은 AH내 약물 노출 기간이 11일로 가장 길었고 안압 감소 유지 기간도 7일 이상으로 가장 길게 유지되었다 (그림 2, 3).

이온영동을 통해 LTP-NP를 안구 조직에 전달할 경우, 안구 조직에 latanoprost가 노출되는 시간이 증가하였고, 안압 하강 지속기간도 증가하였다. 이는 LTP-NP가 이온영동을 통해 투여될 경우 안구 조직에 머무르는 시간이 증가하고, 동시에 지속적으로 latanoprost가 서방출되기 때문으로 판단된다. 현재 임상에서 사용하는 점안제형 대비, 1회 투여만으로도 증가된 약물 효용성을 보이는 약물이 탑재된 나노입자의 이온영동 안구 전달이 안구 질환의 치료법의 새로운 전략이 될 수 있을 것으로 생각된다.

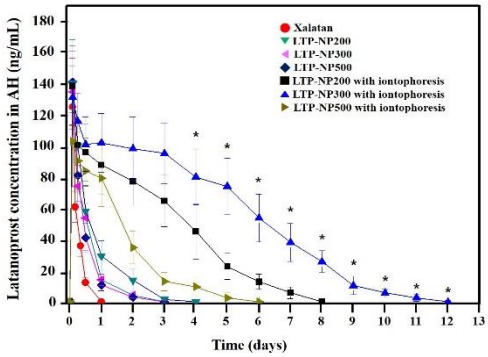


그림 2. *In vivo* PK test 결과 (AH 내 약물 농도 profile)

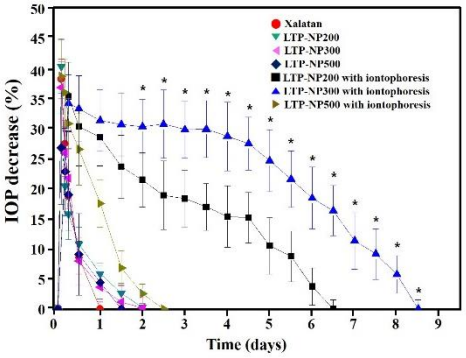


그림 3. *In vivo* PD test 결과 (안압 하강 profile)

4. Acknowledgements

이 연구는 2021년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원과 서울대병원으로부터 연구비를 지원받아 수행된 연구임(No. 2021R1A2B5B03001914, No.03-2022-2090).

5. 참고 문헌

[1] R. Kholdebarin, R. J. Csmpbell, Y. P. Jin and Y. M. Buys. "The Canadian Compliance Study Group, Multicenter study of compliance and drop administration in Glaucoma." *Canadian Journal of Ophthalmology*, Vol 43, p.454-461, 2008

[2] S. A. Taylor, S. M. Galbraith, and R. P. Mills, "Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study." *Journal of Ocular Pharmocology and Therapeutics,* Vol. 18 No. 5, p401-409, 2002

P-203

아토피 치료를 위한 바이오세라믹 기반의 약물 전달 플랫폼 개발

변민지[1], 박천권[1*]

성균관대학교 지능형정밀헬스케어융합전공

Bioceramics-based nanocarrier for atopic dermatitis treatment

Min Ji Byun[1], Chun Gwon Park[1*]

School of Intelligent Precision Healthcare, Sungkyunkwan University, Korea

*chunpark@skku.edu

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a skin disease that is caused by complex interplay between immune responses and skin barrier function, which triggers chronic inflammation and itching on the skin. To effectively treat AD, drugs must penetrate the deep skin layer *via* nanocarriers or hydrogel patch. For this purpose, in this study, we prepared indole-3-acetic acid (IAA) stabilized in the interlayer space of layered double hydroxide (i.e., IAA-LDH). We tried to show that IAA-LDH has therapeutic efficacy for AD by promoting penetration and sustained release of IAA into the skin. In the *in vivo* model, IAA-LDH has significantly restored the homeostasis of immune responses by modulating over-activated immunity in AD model. Thus, topical administration of IAA-LDH can be exploited for enhanced management against AD lesional skin.

1. 연구 배경

아토피피부염은 유전적, 환경적, 면역학적 요인과 함께 피부장벽 이상이 서로 상호작용을 하여 만성으로 악화와 호전을 반복하는 염증성 피부질환이다. 알레르겐(allergen)과 같은 외부 자극원(trigger)이 아토피피부염 환자의 손상된 피부장벽을 투과하여 피부에 도달하게 되면, 알레르기성 염증반응이 일어난다. 아토피피부염은 국가마다 차이가 존재하지만 전체 인구의 15-25%의 유병률을 보일 만큼 매우 흔한 질환이며, 최근 국내 아토피피부염 환자수도 증가하는 추세로 보고된다[1].

대부분의 아토피피부염 환자들이 받는 치료방법은 국소적으로 코르티코스테로이드(corticosteroid) 약물을 병변 부위에 도포해 주는 것이다. 하지만 해당 피부질환이 장기간동안 만성적으로 재발된다는 점을 고려했을 때, 코르티코스테로이드의 지속적인 사용에 대한 부작용의 우려가 증가된다. 스테로이드제 약물은 주요 병변을 호전시키지만 피부위축, 모세혈관 확장, 건조증 등의 국소 부작용을 일으킬 수 있다[2]. 아토피피부염의 유병률은 증가하고 있으나, 아직 완치가 가능한 치료제가 존재하지 않는다는 점을 고려했을 때 차세대 약물 전달 개발이 절실한 상황이다. 병변 위치에 정확하고 효율적인 약물 전달을 위해서는 다양한 환경에서 약물을 보호할 수 있고, 안전하며 오랜 기간 동안 약물이 지속적으로 방출될 수 있는 서방형 제제의 개발이 필요하다.

바이오세라믹(bioceramic) 소재는 생체가 가지고 있는 구성 원소들과 유사한 원소로 이루어져 있고, 독성이 없는 재료로 구성되어 있어 생체친화성이 매우 우수하다. 하지만 아직 바이오세라믹 소재를 활용하여 약물 전달 시스템으로서 상용화된 경우는 전무하다. 바이오세라믹은 보편적으로 약물 전달체로서 사용되던 고분자 소재기반 입자에 비해 구조 및 물리화학적 특성의 조절이 용이하며 안정성이 훨씬 우수하다는 장점을 가진다. 또한 재료나 합성 조건 조절을 통해 입자의 크기, 구조, 모양 및 성질을 다양하게 조절할 수 있기에 다양한 분야에 응용되기 유리하다. 그 중에서도 이층 층상 수산화물(Layered Double Hydroxide; LDH)은 넓은 표면과 인체에 대한 무독성으로 인해 최근 화장품 소재 및 생체재료분야에서 활발하게 연구가 진행되고 있다.

본 연구에서는 식물에서 흔히 발견되는 식물 호르몬 중의 하나인 인돌아세트산(Indole Acetic Acid; IAA)을 탑재한 이중 층상 수산화물을 사용하여 생체적합성을 향상시키고, 보다 효율적인 경피 약물 전달 시스템을 구축하고자 하였다. 이중 층상 수산화물이 안정적으로 인돌아세트산을 피부의 진피층까지 전달하여 염증 반응을 감소시키고, 비정상적으로 활성화된 면역계를 완화시켰음을 in vivo상에서 검증하여 난치성 피부 염증질환 치료의 새로운 방법을 제시하였다.

2.연구 방법

IAA-LDH는 이전 논문에서 보여준 방법과 같이 합성되었다[3]. IAA와 무기 층상 ZnAl 화합물은 이온 교환(ion exchange) 및 공침 반응(co-precipitation reaction)으로 혼성화되었다. 비교를 위해 단독 IAA는 NaOH(1N)을 첨가하고 pH를 HCl(1N)로 7.4로 조정하며 PBS에 용해시켰다.

아토피피부염과 유사한 피부 염증은 2,4-dinitrochlorobenzene(DNCB)를 7주령의 Balb/c 마우스 피부에 도포하여 제작하였다. DNCB를 아세톤(3):올리브오일(1) 비율의 용매에 1%와 0.5%만큼 용해시켜 일주일에 세 번씩 3주 동안 2x2(cm) 마우스 등 쪽 피부에 도포하였다. Day 7부터는 IAA-LDH와 IAA를 증류수에 현탁하여 2주간 6번 도포하였다.

실험이 종료된 후, 마우스들을 안락사 시키고 비장(spleen)과 등 피부 조직을 분석하였다. 비장 무게는 각 마우스의 몸무게로 나누어 비율을 계산하고, 피부 조직은 H&E와 toluidine blue를 사용하여 염색하고 현미경으로 관찰하였다.

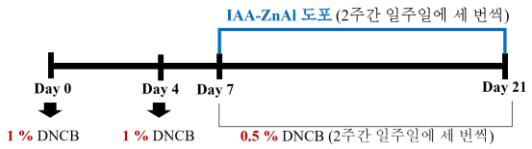


그림 1. 아토피모델 제작 및 치료 모식도

3. 연구 결과

아토피피부염 동물 모델에서는 과다하게 비정상적으로 활성화된 면역계로 인해 비장이 비대해진다. 그림 2에서 IAA-LDH 치료 후, 증가한 비장의 무게가 IAA 단독으로 도포한 그룹보다도 유의미하게 감소하였음을 확인하였다. 따라서 IAA가 안정적으로 LDH를 통하여 전달되었고, 면역억제제로서 성공적인 역할을 하였음을 알 수 있다.

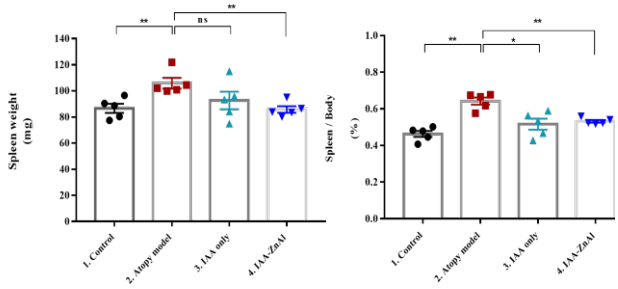


그림 2. IAA-LDH 치료 후 비장 무게의 변화

아토피피부염 동물 모델에서 피부 염증 반응으로 인해 두꺼워진 피부의 표피층(epidermis)을 확인할 수 있다. IAA-LDH 도포 후 그림 3과 같이 표피층의 두께가 상당히 감소하였음을 볼 수 있다. 이는 과다한 면역반응과 피부에 투과된 많은 면역세포가 줄었다는 것을 의미한다.

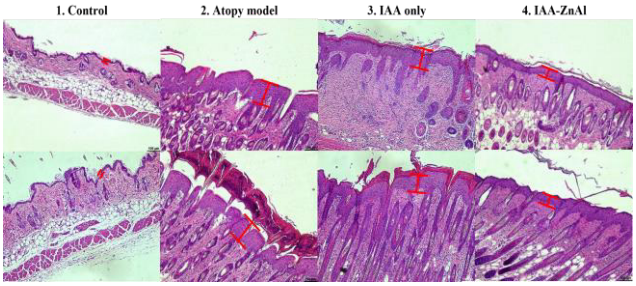


그림 3. H&E 염색으로 확인한 표피층 두께 변화

아토피피부염의 증상을 악화시키는 주요 요인들 중 비만세포(mast cell)는 과다한 사이토카인(cytokine)들을 분비하여 만성적인 염증을 일으킨다. 그림 4에서와 같이 IAA-LDH의 치료로 인해 피부로 투과한 비만세포의 수가 통계적으로 유의미하게 감소하였음을 확인할 수 있다.

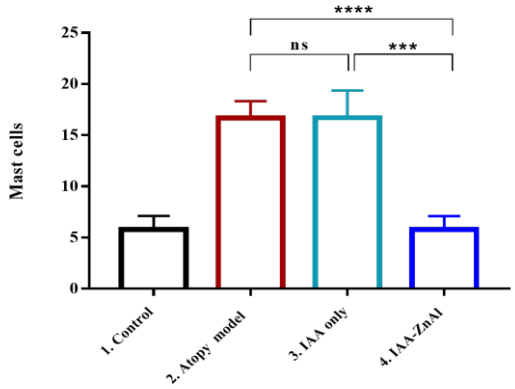


그림 4. 피부로 투과한 비만세포 수

4. Acknowledgements

This work was supported by the Fourth Stage of Brain Korea 21 Project in Department of Intelligent Precision Healthcare.

5.참고 문헌

[1] Kapsok Li, "Itch in aotpic dermatitis: from pathogenesis to treatment." *Allergy Asthma Reaspir Dis*., Mar;2(1):8-15, 2014

[2] You Hoon Jeon, "Update on management of pediatric atopic dermatitis." *Allergy Asthma Respir Dis*, 9(2):59-68, 2021

[3] J.-H. Yang, "New Inorganic-Based Drug Delivery System of Indole-3-Acetic Acid-Layered Metal Hydroxide Nanohybrids with Controlled release Rate" *Chem. Mater.*, 19: 2679-2685, 2007

P-204

면역세포의 활성도 조절하여 면역 질환을 치료하기 위한 면역 세포 표적 약물 전달체 제작

이나경[1], 박천권[1*]

성균관대학교 지능형정밀헬스케어융합전공[1]

Fabrication of nanoparticles targeting immune cells to modulate the cellular activity for treatment of immune disease

Na Kyeong Lee[1], and Chun Gwon Park[1*]

[1] Department of Intelligent Precision Healthcare Convergence, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea

chunpark@skku.edu

Abstract

The immune system is finely tuned by a number of cells and -related factors, and many different diseases develop when the balance between activation and suppression is disrupted. In this study, we fabricate nanoparticles (NPs) targeting specific immune cells as a platform of the target delivery system. Our goals are to reduce undesired systemic side effects and enhance therapeutic effectiveness through concentrating immune-activation compounds into targeted immune cells.

To establish proof of concept, F(ab')2 fragment of CD8+T and NK cells targeting antibodies were conjugated on the surface of PLGA-PEG-Mal NPs through the reaction between free sulfhydryl groups in the hinge region of antibody and maleimide on the NPs surface. To confirm the binding ability of the NPs to target cells in vitro and in vivo, F(ab')2 fragments of antibodies conjugated and fluorescently labeled NPs were used and fluorescent signal was analyzed by flow cytometry. As a result, F(ab')2 fragments of antibodies-conjugated nanoparticles successfully targeted desired immune cells whereas unconjugated NPs are not. This result demonstrates that antibody conjugated NPs can bind to specific immune cells with minimized non-specific binding and show their potential as a target delivery platform.

1. Background

The immune system is finely tuned by a number of cells and -related factors, and many different diseases develop when the balance between activation and suppression is disrupted. In many studies, immune cells have been targeted to treat various diseases, and strategies for selectively regulating their activity have also been conducted.

Antibodies (Abs) have been widely used as active pharmaceutical ingredients, targeting ligands, and biosensing molecules in pharmaceutical and biomedical fields [1]. Abs are often chemically conjugated or physically adhered to the surfaces of biomaterial-based nanoparticles (NPs) to ensure specific targeting or/and enhanced bioactivity due to their high specificity, remarkable diversity, and high availability [2].

In this study, we fabricate nanoparticles (NPs) targeting specific immune cells as a platform of the target delivery system. Our goals are to reduce undesired systemic side effects and enhance therapeutic effectiveness through concentrating immune-activation compounds into targeted immune cells which is involved in diseases.

2. Method

Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) NPs were prepared by using conventional emulsification methods. The size, morphology, and zeta potential of the NPs were analyzed by using a Malvern Zetasizer Nano ZS system (Malvern Instruments, MA, USA), dynamic light scattering (DLS), and a JEM-7500F (Akishima, Japan) scanning electron microscope (SEM).

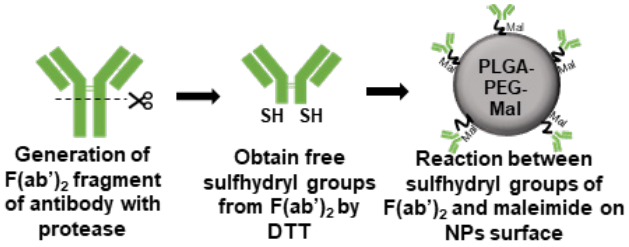


Figure 1 Fabrication of antibodies conjugated nanoparticles.

Figure 1 shows the fabrication process of F(ab')2 fragments of antibodies conjugation to NPs (F(ab')2 NPs) for target delivery. F(ab')2 fragment of anti-mouse CD8a and NK1.1 cells targeting antibody was conjugated on the surface of PLGA-PEG-Mal NPs through the reaction between free sulfhydryl groups in the hinge region of Abs and maleimide (Mal) on the NPs surface. The protease cleaved Abs to fc and f(ab')2 and only the f(ab')2 portion was used to prevent unspecific binding by the Fc region and to control the direction of the Abs on the surface of NPs. The generation of F(ab')2 fragments were confirmed by non-reducing SDS-PAGE gel stained with Commassie Brilliant Blue. And DTT was used to obtain a free thiol group from the hinge region of the abs for interaction with Mal on surface of NPs.

To validate the immune cell targeting ability of NPs in vitro, mouse splenocytes were co-incubated with fluorescently labeled NPs. The fluorescent signal of NPs from targeted immune cells was collected by flow cytometry. To evaluate the immune cell targeting ability of NPs in vivo, fluorescently

labeled NPs were injected to mouse via tail vein. After 1,3 or 6 h from injection, mouse spleen, lymph node (LN) and blood were collected for verification of NPs binding to targeted immune cells.

3. Result and discussion

Figure 2 indicated the successful cleavage of Abs by protease. The band of whole Abs was shown in 150 kDa. On the other side, the band on 115 kDa and 25 kDa indicated F(ab')2 and fc portion respectively.

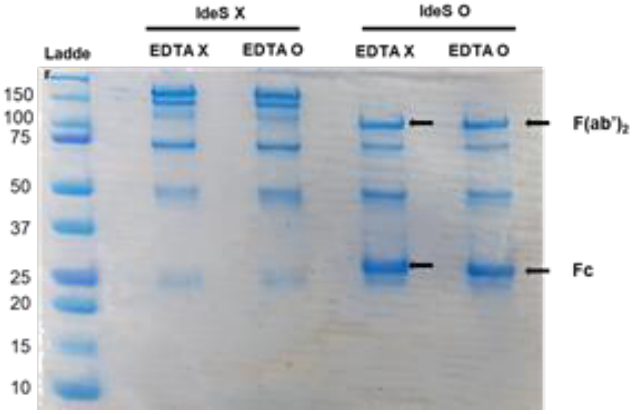


Figure 2 Non-reducing SDS-PAGE gel stained with Commassie Brilliant Blue for confirmation of f(ab')2 fragments after protease cleavage.

Figure 3 demonstrates the size, morphology and zeta potential of PLGA-PEG-Mal NPs and F(ab')2 NPs. The average sizes of the non-conjugated-PLGA-PEG-Mal NPs and F(ab')2 NPs were measured with DLS to be 193 and 201 nm, respectively (Fig. 3A and B). The zeta potentials of PLGA-PEG-Mal NPs and f(ab')2 NPs were -22.3 mV and -6.78 mV, respectively (Fig. 3C). The less negative zeta potential of the antibody-conjugated NPs can therefore be explained by the presence of antibodies on the NPs' surface.

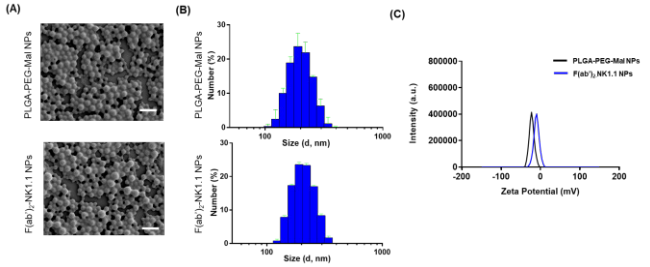


Figure 3 Characterization of PLGA NPs and Abs conjugated PLGA NPs. (A) SEM image of NPs (scale bar=0.5 μm). (B) Size distribution of NPs. (C) Zeta potential of NPs.

In vitro and in vivo binding ability of NPs to targeted immune cells were shown in Figure 4 and 5. As CD8+T and NK cells targeting ligand, F(ab')2 fragments of anti-mouse CD8a and NK1.1 Abs were conjugated to NPs respectively. Fluorescently labeled and Abs conjugated NPs were then co-incubated with mouse splenocytes or injected to via mouse tail vein. Fluorescent signal from CD8+T and NK cells confirmed by flow cytometry indicate the specific binding of NPs to targeted immune cells.

In vitro, F(ab')2 NPs successfully targeted CD8+T and NK cells compared unconjugated NPs. And also, the intravenously injected NPs successfully targeted CD8+T and NK cells in spleen and blood of mouse (Figure 5). The fluorescence signal of NPs generally peaks at 1 hour *in vivo*, and then decreases over 3 and 6 hours, indicating the clearance of the NPs.

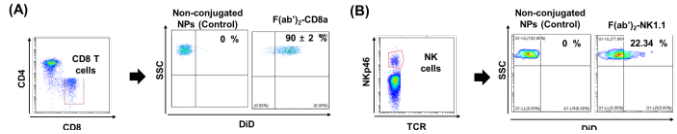


Figure 4 In vitro binding ability of F(ab')2 NPs is confirmed by flow cytometry and fluorescently labeled NPs

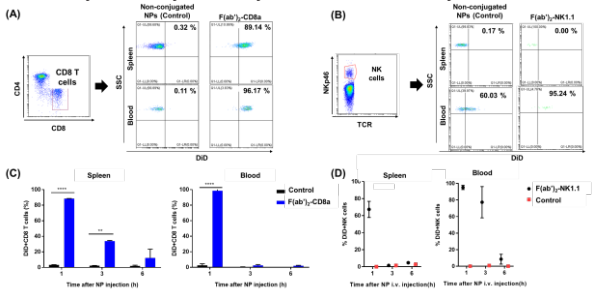


Figure 5 In vivo binding ability of F(ab')2 NPs was confirmed by flow cytometry and fluorescently labeled NPs

4.Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT)(NRF-2022R1A4A2000776) and the Fourth Stage of Brain Korea 21 Project of the Department of Intelligent Precision Healthcare and IBS-R015-D1.

References

1. KS Kim, J Kim, DH Kim, HS Hwang, and K Na, Biomater. Sci. 6, 1217 (2018).
2. Schmid, D., Park, C.G., Hartl, C.A. et al., *Nat Commun* 8, 1747 (2017)
3. Liu, S., Galat, V., Galat4, Y. et al. J Hematol Oncol 14, 7 (2021)

P-205

Cyclic Olefin Copolymer전극의 UV 레이저 처리를 통한 체내 안정성 향상에 관한 연구

이정호[1*], 서종모[*1,2]

서울대학교 전기정보공학과[1], 서울대학교병원 의생명연구소[2]

In-vitro insertion behavior demonstration of the UV-laser treated Cyclic Olefin Copolymer electrode for enhanced long-term stability

Jungho Yi[1], Jongmo Seo[*1,2]

Department of Electrical and Computer Engineering, Seoul National University, Korea[1]

Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Korea[2]

[*]callme@snu.ac.kr

Abstract

Implantable neural prostheses require features such as biocompatibility, long-term stability, flexibility, etc. While numerous materials have been adopted as packaging material for imputable neural prostheses, they focused on biological/chemical biocompatibility when it is inserted into a living organism. Conventional packaging materials such as Parylene-C, Polydimethylsiloxane, and Liquid Crystal Polymers have served as such, even though they possess inevitable drawbacks that question their long-term stability. Cyclic Olefin Copolymer, therefore, has been suggested in this article as an alternative packaging material. Moreover, mechanical biocompatibility has mainly been discussed, by conducting an experiment that demonstrates the insertion behavior of the cyclic olefin copolymer-based electrode since the packaging may cause an inflammatory response to the neighboring tissues due to mechanical mismatch.

1. 연구 배경

생체삽입형 전극을 위한 패키징은 금속소재부터 세라믹, 고분자폴리머까지 현재까지 다양하게 변화해왔다. 특히 값이 저렴하고 제작이 용이하며 유연하고 투명한, 그러면서 박막의 형태로 제작가능한 고분자폴리머가 패키징으로써 사용되어왔고 폴리머소재의 패키징의 등장 이후 대부분의 생체삽입형 디바이스는 고분자폴리머를 패키징으로 채택하였다 [1]. . 그 중에서도 특히 생체적합성이 좋은 Paralene-C, PDMS, LCP 등이 최근까지 널리 사용되었다. Paralyene-C의 경우 수분에 대한 저항은 높지만 체내환경에서의 장기적인 내구성 문제, PDMS의 경우 제작 용이성과 훌륭한 생체적합성을 가졌지만 수분침투의 문제, LCP의 경우도 체내환경에서의 특성이 매우 훌륭하나 금속과의 접착력이 매우 낮고 패턴형성의 어려움 등으로 전극 제작을 위한 소재로서 적극 활용되기엔 한계가 있다 [2-4].

이러한 점을 극복하기 위해 본 연구실에서는 Cyclic Olefin Copolymer (COC) 에 관심을 가졌다. COC는 LCP와 마찬가지로 높은 생체적합성, 수분침투저항성 내화학성등 생체삽입형 전극의 패키징으로 활용되기에 그 물성이 뛰어나지만, 기존 산업현장에서 COC 성형에 사용하는 injection molding 제작 방식을 연구실 환경에서 이용하기 힘들고 모순적이게도 높은 내화학성으로 인해 후처리하기도 까다로워 잘 쓰이지 않았으나, 핫프레스를 활용한 공정방식으로 필름을 제조하기 시작하면서 전극 패키징의 재료로 최근 사용되기 시작하였다[5,6].

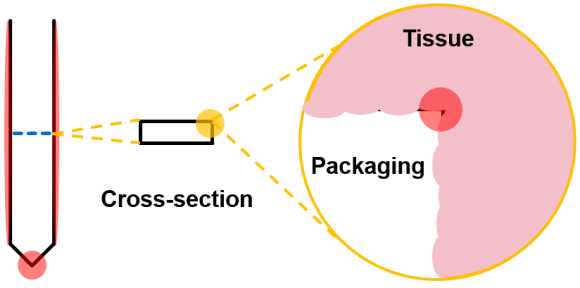


그림. 1 생체삽입형 전극의 잠재적 세포염증 유발 부위

생체삽입형 전극의 패키징에서 또 하나 중요한 부분은 삽입후 주변세포들과의 반응이다. 물질 자체의 생체적합성이 훌륭하여도 구조적인 특성, 물질의 유연성 부족 등으로 물리적으로 주변 세포를 짓눌러 염증반응을 일으킬 수 있고, 이는 체내 환경에서 전극 자체의 내구성이 훌륭하더라도 장기적으로 생체삽입형 디바이스로는 적합하지 않을 수 있음을 시사한다. 구조적인 특징에서는 특히 박막의 형태라 하더라도 현미경으로 자세히 들여다보면 모서리 부분은 날카롭기에 삽입 후 주변 세포에 스트레스를 줄 수 있고 이는 해당 부분 주변 세포에 대한 염증반응을 일으키기에 모서리 부분에 일정량 곡률을 주는 등 염증반응을 줄이기 위한 다양한 시도가 이루어졌다 [7,8].

COC의 경우에도 높은 강성으로 인해 박막형태로 성형 및 제작 되더라도 모서리는 날카로워 별다른 처리 없이는 실제 생체삽입형 전극재료로써 장기적으로 활용되기에 적합하지 않으며, 후처리 또한 까다로워 화학적으로는 톨루엔과 같은 강력한 솔벤트로 가장자리를 부분적으로 녹이는 방법이 유일하였다. 열가소성 플라스틱임을 감안하여 고온에서 열처리를 하는 방법도 있으나, 날카로운 가장자리 이외에도 전극패턴이 형성된 부분에 의도치 않은 변형을 일으키기 때문에 기기결함을 야기하기에 부분적으로 가장자리만 열처리를 하는 방법이 필요하였다.

이를 개선하기 위해 본 연구실에서 최근 물리적으로 COC으로 패키징된 전극의 모서리를 레이저를 이용해 둥글게 처리하는 방안을 제안하였고, COC의 표면 거칠기가 현저하게 감소하는 것을 확인하였다 [9]. 그러나 둥글게 처리한 COC 패키징의 표면이 체내와 비슷한 환경에서는 어떠한 효과를 가지는지 검증한 바 없어 본 연구에서

아가로스젤을 활용한 *in-vitro* 모델로 이를 검증해보았다. 1% 농도로 합성된 아가로스젤은 약 10kPa의 Stiffness를 갖는다 [10] 또한 이 수치는 체세포의 그것과 비슷하기 때문에 아가로스젤을 통한 in-vitro 실험 결과를 통해 체내삽입에서의 결과를 어느 정도 유추 할 수 있다 [11].

2. 연구 방법

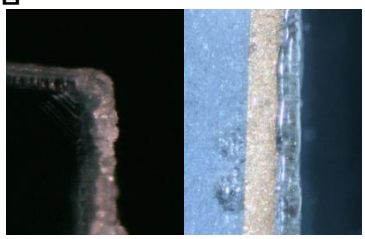


그림. 2 COC 필름 가장자리의 UV 레이저 처리 전 (좌) 와 처리 후 (우) 비교

펠릿형태의 COC 원료를 Hot press에 압착하여 300um 두께의 COC 필름을 제작하였다. 제작된 필름을 아이소프로필말산 (2-Isopropylmalic acid)과 초음파를 이용하여 불순물을 제거하고 상온에서 말린다. 355 nm의 파장대를 가진 UV레이저(Cat-UV, Marcs Laser, South Korea)를 이용하여 COC 필름으로 제작된 전극의 각진 가장자리를 조사한다. 레이저 조사는 4mm 길이를 가진 직선 모양으로 레이저 스캐닝 속도, 레이저 조사 횟수를 각각 100 mm/s 20회로 설정하고 모서리 부분을 둥글게 다듬는다. 부분적으로 열처리가 완료된 전극이 완성되면 1g의 아가로스 파우더를 100ml 증류수와 섞은 후 전자레인지에 3분간 가열하여 1 wt% 아가로스젤을 제작한다. 전극의 표면 전체를 형광펜으로 칠하고 식어서 굳은 아가로스젤의 표면에 수직하게 삽입했다가 빼내어 아가로스젤의 삽입부 주변 결과를 관찰하였다.

3. 연구 결과

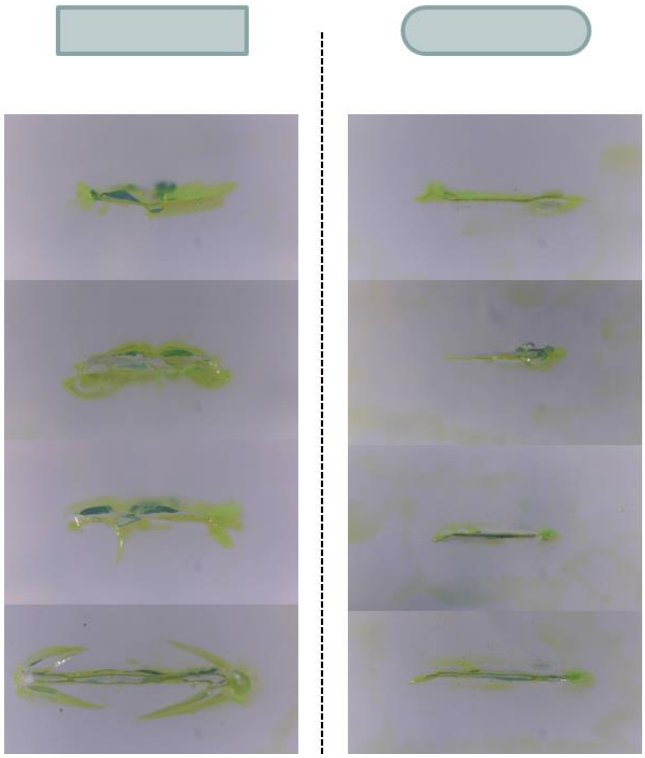


그림. 3 COC 전극의 아가로스젤 삽입실험 결과 (a) UV 레이저 처리 전 (b) UV 레이저 처리 후

그림 3의 맨 위 도형은 제작된 전극의 단면을 나타내고 그 아래로 다양한 샘플의 레이저 처리 전과 후의 삽입면 상태를 보여준다. 레이저 처리를 통해 가장자리를 처리하지 않은 전극(그림3-(a))은 삽입면이 거칠고 파괴적인 반면 가장자리 부분의 레이저 처리 공정을 거친 전극 (그림3-(b))은 삽입 이후에도 주변부에 최소한의 영향을 준 것을 확인 할 수 있다. 이는 해당 전극을 생체삽입 이후에도 주변 세포에 구조적으로 염증반응을 최소화해줄 수 있음을 기대 할 수 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기 의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 1711139110, KMDF_PR_20210527_0006)

5. 참고 문헌

[1] Y. Qin, M. M. Howlader, M. J. Deen, Y. M. Haddara, and P. R. Selvaganapathy, “Polymer integration for packaging of implantable sensors,” Sensors and Actuators B: Chemical, vol. 202, pp. 758–778, 2014.

[2] J.J. Lentini, G.R. Severson, Humidity induced failures in parylene coated hybrids Circuits Manuf., 21 (1984), pp. 56-57

[3] E.M. Schmidt, J.S. McIntosh, M.J. Bak, Long-term implants of parylene-C coated microelectrodes Med. Biol. Eng. Comput., 26 (1988), pp. 96-101

[4] M.M.R. Howlader, M. Iwashita, K. Nanbu, K. Saijo, T. Suga Enhanced Cu/LCP adhesion by pre-sputter cleaning prior to Cu deposition IEEE Trans. Adv. Packag., 28 (2005), pp. 495-502

[5] C. Baek and J.-M. Seo, “Encapsulation material for retinal prosthesis with photodetectors or photovoltaics,” IEEE Sensors Journal, vol. 22, No. 2, pp. 1767–1774, 2022.

[6] C. Baek, J. Yi, and J. mo Seo, “Low-cost, thermoplastic micro-lens array with a carbon black light screen for bio-mimetic vision,” Opt. Express, vol. 29, no. 22, pp. 35 172–35 181, Oct 2021.

[7] M. J. Freeberg, M. A. Stone, R. J. Triolo, and D. J. Tyler, “The design of and chronic tissue response to a composite nerve electrode with patterned stiffness,” Journal of Neural Engineering, vol. 14, no. 3, p.036022, 2017.

[8] T. D. Kozai, K. Catt, X. Li, Z. V. Gugel, V. T. Olafsson, A. L. Vazquez, and X. T. Cui, “Mechanical failure modes of chronically implanted planar silicon-based neural probes for laminar recording,” Biomaterials, vol. 37, pp. 25–39, 2015.

[9] J. Yi, J. Kim, C. Baek, and J. M. Seo, “Selective edge rounding of cyclic olefin copolymer film using uv laser for implantable electrode package,” in 2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine Biology Society (EMBC), 2022, pp. 4877–4879

[10] L. M. Kock, J. Geraedts, K. Ito, and C. C. van Donkelaar, “Low agarose concentration and tgf-3 distribute extracellular matrix in tissue-engineered cartilage,” Tissue Engineering Part A, vol. 19, no.13-14, pp. 1621–1631, 2013, pMID: 23469833.

[11] T. Cox and J. Erler, “Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer,” Disease models mechanisms, vol. 4, pp. 165–78, 02 2011

P-206

폴리카보네이트 기반의 신경전극 제조공정 연구

이주원[1] , 정현빈[1], 김지성[1], 서종모[1, 2*]

서울대학교 전기정보공학부[1], 서울대학교병원 의생명연구소[2]

Investigation of neural electrode fabrication process on Polycarbonate substrate

Joowon Lee[1] , Hyunbeen Jeong[1] , Jisung Kim[1] , Jong-mo Seo[1, 2*]

Department of Electrical and Computer Engineering, Seoul National University, Korea[1] ,

Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Korea[2]

*callme@snu.ac.kr

Abstract

Polycarbonate is a polymer that has been widely used including medical application due to its useful properties. It has high temperature resistance, biocompatibility, transparency and low water absorption rate, which are needful characteristics for packaging material of implantable neural prosthetic devices. In this study, we investigated fabrication of neural electrode with polycarbonate film using standard photolithography process and heated hydraulic press for thermal lamination. First, oxygen plasma surface treatment was performed to increase the adhesion between metal and polycarbonate film. Then thin layer of titanium and gold layer were deposited. Metal layer is patterned through standard photolithography techniques. After completing the metal patterning, thermal lamination was performed with site opened polycarbonate film.

1. 연구 배경

신경 보철 장치는 전기 자극을 통해 신경계의 선천적 또는 후천적 이상을 치료하는 외부 또는 이식 의료 기기이다. 최근에는 심부뇌자극술(DBS), 인공와우, 망막보철 등의 신경보철장치가 연구 개발되고 있다.

이러한 신경 보철 장치의 중요한 구성 요소 중 하나는 신경 전극이다. 이 전극은 표적 뉴런에 자극 신호를 보내거나 표적 뉴런으로부터 신호를 받아 기록한다. 적절한 신호를 송수신하기 위해서는 표적 뉴런과 접촉되어 있지만 각각의 전극은 서로 분리되어 있도록 장치가 패키징 되어야 한다. 패키징은 또한 장기간 이식동안 전체 시스템이 손상되지 않도록 하는 역할도 한다.

이식형 장치의 패키징 재료로 유연하고 가공이 용이한 폴리머가 주로 사용된다. 이식형 의료기기에 사용되는 폴리머는 여러 조건을 거쳐 선택된다. 첫째, 체내에 장기간 삽입되어야 하기 때문에 생체에 적합해야 하고 수분 흡수율이 낮아야 한다. 조직의 손상을 방지하기 위해 조직과 유사한 영률(Young's modulus)을 가져야 하며, Micro Electro Mechanical Systems(MEMS) 처리를 가능하게 하기 위해서 고온 내성 및 내화학성이 요구된다.

이러한 조건을 바탕으로 최근 소자에 주로 사용되는 생체적합성 폴리머로는 Polydimethylsiloxane(PDMS), Polyimide(PI), Parylene-C 등이 있다.[1] 그러나 PDMS는 영률이 낮다는 장점은 있지만 흡습성이 높아 체내에 이식된 후 시간이 지남에 따라 열화된다. PI는 PDMS보다 흡습성이 낮지만 장기간 이식에는 여전히 적합하지 않다. Parylene-C는 고유한 물리적 특성을 가지고 있지만 사용 가능한 필름의 두께가 제한적이다. Liquid Crystal Polymer(LCP)이 위의 폴리머의 대안으로 연구되었지만 20GPa의 높은 영률을 가져 조직을 손상시킬 가능성이 존재한다.

이 연구에서는 폴리카보네이트(PC)가 이식 가능한 신경 보철 장치의 패키징 재료에 대한 새로운 대안이 될 수 있는지 여부를 조사했다. PC는 인공수정체가 시판되고 있을 정도로 생체적합성이 우수한 열가소성 폴리머이다. 폴리이미드나 PDMS에 비해 수분 흡수율이 낮고, Parylene-C와 유사한 영률을 가졌다. 유리전이온도는 147°C로 상당히 높은 온도까지 견디며 알코올 및 희석된 산에 대한 우수한 내화학성을 보인다. PC는 투명하기 때문에 광학용으로 많이 사용되며 충격강도가 우수하여 의료용으로도 많이 사용되고 있다. 본 연구에서는 PC 필름에 산소 플라즈마 처리한 후 금을 패터닝하고 라미네이트하는 데 성공하였다.

2.연구 방법

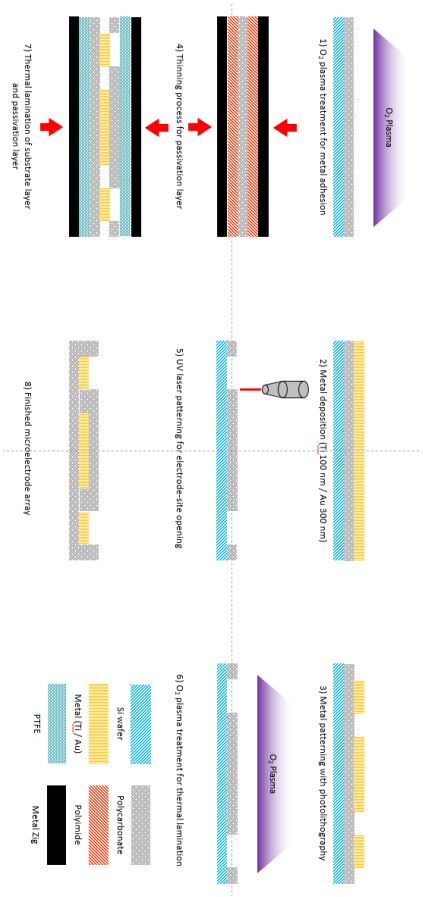


그림 1. PC 기반 전극 제조 과정

전체 제조 공정은 그림 1. 에 간략하게 소개하였다. 다음 단락부터 제조 공정의 세부 사항이 소개된다.

A. PC 필름의 제조

175 um 두께의 PC 필름이 연구에 사용되었다. Bare PC 필름은 금속과의 접착력을 향상시키기 위해 금속 증착 전에 O2 플라즈마를 사용하여 표면 처리되었다. 유사한 실험을 한 이전 연구를 찾을 수 없었기 때문에 몇 가지 O2 플라즈마 조건을 테스트하였다. 동일한 O2 유량(20sccm)과 서로 다른 전력 조건(50W, 100W) 및 처리 시간(0s, 30s, 1m, 3m, 5m, 10m 및 15m)으로 전처리한 6개의 샘플을 준비하여 금속 증착 및 테이프 테스트를 진행하였다.

처리 시간이 1분 미만인 샘플은 전력 조건에 관계없이 테이프 테스트를 통과하지 못했다. 처리 시간이 5분을 초과하면 샘플이 테이프 테스트를 매우 잘 통과했지만 해당 샘플에 증착된 금은 분홍색으로 변하고 저항이 증가하였다. 1분에서 5분 사이의 시간동안 플라즈마 처리한 샘플들은 모두 테이프 테스트를 통과했으며 유의미한 색상 및 저항 변화가 관찰되지 않았다. 따라서 금속 증착을 위한 전처리 조건으로 처리시간 4분 및 50W 전력 조건을 선택하였다.

B. 금속 증착 및 패터닝

E-gun 증착기(ZZS550-2/D, Maestech, Korea)를 사용하여 PC 필름에 금속을 증착하였다. 20nm의 Ti가 0.1nm/s의 속도로 접착층으로 증착되었다. Au는 0.2nm/s의 속도로 200nm의 두께로 증착되었다.

금속 증착된 PC 필름에 전극의 형태를 패터닝하는 것은 표준 포토리소그래피 공정에 따라 수행하였다. 자세한 공정 레시피는 Kim et al. [2]에 나온 것과 같다. 금속 증착된 PC 필름은 Kapton 테이프(Dupont, USA)로 필름의 모든 면을 감싸서 가능한 한 평평하게 4인치 Si 웨이퍼에 부착하고 필름 위에 DNR-L300 네거티브 포토레지스트를 스핀 코팅하였다. 스핀코팅 조건은 500rpm에서 5초간, 4000rpm에서 40초간 스핀코팅하였다. 즉시 100℃에서 100초간 소프트 베이킹을 하고 얼라이너를 이용하여 10초간 노광하였다. 노출 조건은 25mW 전력과 마스크와 필름 사이의 30um 간격이었다. 노광 후 100℃에서 100초간 베이킹을 진행하고 AZ300 현상액에 20~25초간 침지하여 베이킹되지 않은 포토레지스트를 현상하였다. 아이오딘화칼륨, 아이오딘, 초순수를 1:4:40의 비율로 혼합하여 금 식각액을 제조하였다. 이 식각액에 금층을 20초간 식각하였다. 금층을 식각한 후 시판되는 티타늄 식각액(GE-107, Soon Jeong Inc, Korea)을 사용하여 티타늄층을 5초 동안 식각하였다. 금속이 제대로 식각되었는지 알아보기 위해 에탄올로 세척하고 건조한 후 멀티미터를 이용하여 패턴이 없는 부분의 전도도를 확인하였다. 마지막으로 금속 패턴에 남아 있는 포토레지스트를 제거하기 위해 IPA를 사용하였다. 주로 아세톤이 잔류 포토레지스트를 제거하는 데에 사용되지만

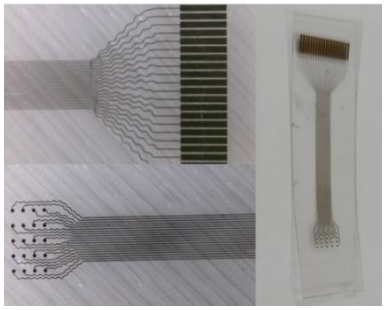


그림 2. PC 필름 한 금속 패터닝 결과

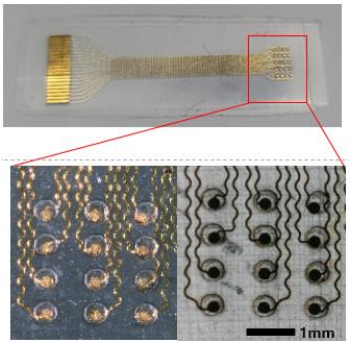


그림 3. PC 필름 열적층 결과

PC가 아세톤에 용해되기 때문에 대신하여 IPA를 선택하였다. 30초 동안 IPA에서 잔류 포토레지스트 제거를 진행하였다.

C. PC 필름의 열적층

신경 전극은 금속 패터닝을 완료한 후 패키징을 위한 추가 레이어가 필요하다. 가열 수압 프레스(Hydraulic Unit Model #3912, Carver, USA)를 사용하여 열적층을 수행하였다.

UV 레이저로 사이트를 뚫은 PC 필름을 금속 패턴이 있는 PC 필름 위에 덮어 열압착하여 적층시켰다. 위에 덮을 PC 필름은 금속 패터닝을 한 필름과 다르게 미리 열압착을 통해서 두께를 100um로 더 얇게 만들었다. 레이저로 사이트를 만든 후 생긴 그을음과 잔해물을 제거하기위해 에탄올에서 담궈 15분간 초음파 처리하였다. 그 후 O2 플라즈마 처리 공정으로 표면의 접합력을 높이고 열적층하였다. 두 장의 필름은 내열유리와 PTFE 필름 사이에 끼워서 프레스에 넣었으며 170°C에서 압력 0.5MPa으로 30분간 눌렀다.

3. 연구 결과

금속 패터닝 결과는 그림 2. 에서 확인할 수 있다. 식각이 명확하게 진행되었고 금속 패턴이 뚜렷하게 표현되었다.

사이트를 뚫은 PC 필름과 금속 패터닝을 한 PC 필름 사이의 열적층 결과는 그림 3. 에 있다. 두 필름이 잘 접착됨과 동시에 사이트와 패턴이 녹거나 손상되지 않았음을 알 수 있다.

PTFE 필름 사이에 PC 필름이 압착되면서 PTFE 필름의 표면 모양대로 눌려서 빛의 난반사가 일어나면서 투명 PC가 불투명한 표면으로 변하였다. 그러나 물에 넣게 되면 빛의 난반사가 물에 의해 막혀 다시 투명하게 보이기 때문에 체액으로 채워져 있는 몸에 삽입하는 용도의 전극에 불투명성은 문제가 되지 않을 것으로 보인다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기 의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임. (과제고유번호: 1711139110, KMDF_PR_20210527_0006) 이 논문의 일부 내용은 IEEE EMBC 2022 학회에 발표되었음.

5.참고 문헌

[1] C. Hassler, T. Boretius, and T. Stieglitz, “Polymers for neural implants,” Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, vol. 49, no. 1, pp. 18–33, 2011.

[2] J.-S. Kim, K.-H. Jang, S. H. Ahn, and J.-M. Seo, “Micro electrode arrays fabrication using flexible perfluoroalkoxy alkane films,” in 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2019, pp. 4350–4353.

P-207

역분화 인자들의 정량적 영향을 파악하기 위한 Gradient flow 시스템 구축

김인송[1*], 권효성[1]

(주) 앤디포스/ 바이오사업본부[1]

Gradient flow system construction to determine the quantitative effect of reprogramming factors in somatic cells

Insong Kim[1*], Hyosung Kwon[1]

Bio & Healthcare, NDFOS Co., Ltd.

[*] songmusta@gmail.com

Abstract

Since the development in 2006 by Professor Shinya Yamanaka, Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) have been achieving a great deal of progress in various fields by replacing embryonic stem cells (ESCs). It is known that the conversion from somatic cells to iPSCs can be induced through intracellular transformation of the four reprogramming factors named Oct4, Sox2, Klf4, and cMyc, also known as the Yamanaka Factors. However, since the optimal amount of quantitative factors per cell required for iPSCs induction is not known, the yield is not constant due to the influence of diverse environments. In addition, during the 'reprogramming' process from somatic cells to iPSCs, if the direction of reprogramming is off-pathway depending on the amount of factors per cell, direct conversion occurs, resulting in a different type of unidentifiable cellular lineage. The occurrence of such direct conversion lowers the purity of iPSCs production and may also be a risk factor that can cause mutations when applied to human body. This point is frequently mentioned about the limit of human application of iPSCs. Therefore, in this study, in order to confirm the pattern of reprogramming of somatic cells only according to the concentration of reprogramming factors in a unified environment, we studied how the concentration of 4 factors on PDMS can form a gradient flow according to the cell culture area.The purpose of this simulation is to identify the point where the widest concentration gradient occurs in the cell culture chamber. The PDMS channel was designed to deliver and mix 4 factors through laminar flow and diffused into the cell culture chamber. Furthermore, considering experimental environment, setting the flow rate is a major factor. This is because we need to deliver the 4 factors into somatic cells for efficient transformation and maintain the adherent state without damaging the physical stability of the cells. In this simulation, a total of 24 concentration gradients, which are permutation methods of 4 factors (4!), were set. Through this process, the effect of each factor's injection order on lineage changes in somatic cells is going to be searched as well. Through this simulation, our research team is planning to find the optimal environment for the gradient flow channel by applying it to actual experiments. Through this, the reprogramming and direct conversion patterns of somatic cells will be analyzed. This can lead to finding the quantitative effect of each concentration of the 4 reprogramming factors on the reprogramming pattern of somatic cells. When this system is successfully established, it is expected that it will be possible to achieve not only the efficient production of iPSCs, but also the production of various somatic cell lines through direct conversion.

1. 연구 배경

유도 만능성 줄기세포 (Induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs)는 신야 야마나카 교수에 의해 2006년 개발된 이래로 배아줄기세포 (Embryonic Stem Cells, ESCs)의 자리를 대체하며 다양한 분야에서 숱한 발전을 이룩해 왔다 [1],[2].

체세포 (Somatic Cells)로부터 iPSCs로의 전환은 야마나카 팩터 (Yamanaka Factors)로 알려진 Oct4, Sox2, Klf4, cMyc의 네가지 역분화 (Reprogramming)인자의 세포내 형질전환을 통해 유도할 수 있다고 알려져 있으나, iPSCs 유도에 필요한 세포당 정량적인 팩터들의 최적량을 알 수 없기에 다양한 환경에 영향을 받아 그 수율이 일정하지 못하다.

뿐만 아니라 체세포가 iPSCs로 이르는 '역분화' 과정 중 세포당 전달된 팩터들의 전달량에 따라 역분화 방향이 틀어지면 직접교차분화 (Direct Conversion)가 일어나 정체를 알 수 없는 다른 종류의 세포주 (Cellular Lineage)로 변환 되는 일이 발생하기도 한다. 이러한 직접교차분화의 발생은 iPSCs 생산 순도를 낮추게 되고, 인체 적용 시 돌연변이를 발생시킬 수도 있는 위험요소가 될 수도 있다.

이에 본 연구에서는 통일된 환경에서 오직 역분화 인자들의 농도에 따른 체세포의 역분화 양상을 확인하고자, Cell culture 환경에서 Polydimethylsiloxane (PDMS) 채널을 통해 Lanminar Flow를 이용한 4가지 역분화 인자 (Oct4, Sox2, Klf4, cMyc)의 Concentration Gradient flow 형성 방법을 모색하였다.

2.연구 방법

본 시뮬레이션의 목적은 PDMS채널 상의 Cell culture

chamber에서 가장 넓은 농도구배가 발생하는 지점을 파악해 세포 배양 영역을 찾는 데에 그 의의가 있다. PDMS 채널에서 4factors가 laminar flow를 통해 cell culture chamber로 mix되어 확산되도록 설계하였다.

또한, 직접 세포를 배양시, 세포의 바닥 부착 상태에 대한 물리적 손상을 가하지 않고 가장 효율적인 형질전환이 일어날 수 있도록 유속을 설정하는 것 또한 주요요소로 고려하였다.

본 시뮬레이션에서는 4가지 요소의 순열 방법인 총 24가지 (4!) 농도구배를 설정하였으며 이를 통해 각 요소들의 주입순서에 따라, 체세포에서 lineage 변화에 미치는 영향까지 향후 알아보고자 한다.

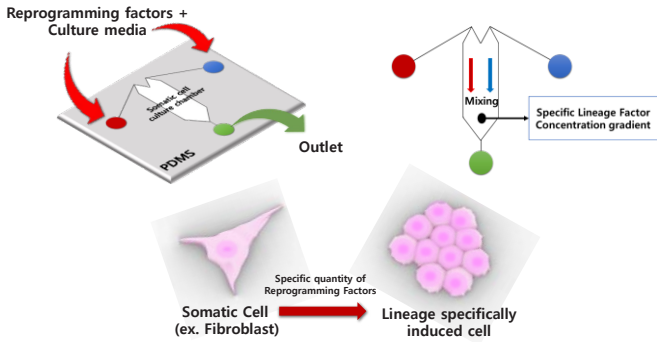


그림1. 본 연구의 방법의 개략도

3. 연구 결과

본 연구진은 본 시뮬레이션을 통해 24가지의 4factors 확산 방법에서 cell chamber내 확산을 통해 가장 넓은 농도구배가 나타나는 지점을 파악했으며, 향후 직접적인 실험에 적용하고자 한다. 시뮬레이션을 바탕으로 Gradient flow channel의 최적환경을 찾고, 이에 따른 체세포의 역분화 및 직접교차분화양상을 분석하여 4가지 역분화 인자의 각 농도에 따라 체세포의 역분화 양상에 미치는 정량적인 영향을 파악하고자 한다. 본 시스템이 구축되면 향후 iPSCs의 효율적인 생산 뿐 아니라, 직접교차분화를 통한 다양한 체세포 주의 생산 또한 이룩할 수 있을 것이라 전망하는 바이다.

4. Acknowledgements

주식회사 앤디포스 바이오사업본부의 지원을 받아 진행되었음.

5.참고 문헌

[1] Keisuke Okita, Yasuko Matsumura, Yoshiko Sato and Shinya Yamanaka, “A more efficient method to generate integration-free human iPS cells,” *Nature Methods*, **8**, 409-412(2011)

[2] Kyoko Miura, Yohei Okada, Takashi Aoi and Shinya Yamanaka, “Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines,”
Nature Biotechnology **27**, 743-745(2009)

P-208

전기방사법으로 제조한 생분해성 PLLA 치주조직 재생유도재의 기계적 특성

조영채, 정다연, 이득용*
대림대학교 보건의료공학과

Mechanical properties of biodegradable PLLA periodontal bone regeneration scaffolds prepared by electrospinning

Youngchae Cho, Dayeon Jeong, Deuk Yong Lee*
Department of Biomedical Engineering, Daelim University, Korea
*dylee@daelim.ac.kr

Abstract

Biodegradable periodontal bone generation scaffolds were prepared by electrospinning poly(L-lactic acid) (PLLA, 1~4wt%) using 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) solvent. The PLLA scaffolds were optimized by evaluating the viscosity of precursor solution, tensile strength, chemical bonding, Cytotoxicity and cell proliferation were also investigated and detailed experimental results will be given at the conference.

1. 연구 배경

PLLA(poly-L-lactic acid) 합성고분자는 고결정성(60 ~ 70%) 중합체로 생분해성(biodegradable) 고분자이다. 우수한 생분해성때문에 수술 및 약물 전달 시스템을 위한 생체재료로 연구되어왔다[1-3]. 의료용 고분자는 높은 생체적합성, 생분해성, 기계적 특성, 생체안정성을 가지고 있으며, 고분자 분자량을 조절함으로써 생분해기간을 조절할 수 있는 장점이 있다. Gelatin은 생물학적으로 재생가능하고, 생분해되며, 항원이 없고, 생체적합성이 있으며, 치유, 약물, 전달 운반체 및 조직공학에 응용되고 있다. 치주조직의 궁극적 목표는 치주질환의 진행을 차단하고, 손상 및 결손된 치주조직을 재생시켜 기능적 회복을 얻는 것이다[1]. PLLA는 생체 내에서 안정되고 생체적합성이 우수하여 치주조직 재생능력인 조직공학분야에 적용가능하다[1-3]. 또한, 의료용 고분자가 분해기간을 조절가능한 이점을 이용하여 PLLA의 분자량에 따른 적절한 분해도 및 인장강도를 얻고자 연구를 진행하였다. 합성 및 천연고분자로 구성된 생체고분자 지지체(scaffold)는 적절하게 연결된 기공 네트워크, 구조적 결합력, 수분흡수율(water uptake capacity, WUC), 생체적합성 및 생분해율로 인해 조직공학에서 중요한 역할을 한다. 전기방사된 천연-합성 고분자 조합은 천연 및 합성고분자를 모두 용해시키는데 사용 가능한 공통용매(아세트산(99.5%), 에틸아세테이트(99.5%), 수산화나트륨(98%) 시약(부피비: 3/2/1))이 사용가능하지만 용해시간의 증가로 인하여 용매로 불소계 알코올인 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol(HFIP)을 사용하였다. 불소계 알코올인 HFIP이 천연고분자와 합성고분자의 용매로 사용되지만, 고가이면서 독성이 있어 사용에 제약이 되어왔다[4]. 특정 비율의 PLLA(poly-L-lactide acid)과 젤라틴(gelatin)로 구성된 p/g 지지체는 세포부착 및 증식에서 자연조직 ECM과 유사한 기계적 특성, 수분 흡수능력 및 생물학적 기능을 나타낸다. 7/3 PLLA/gelatin 비율로 제조된 지지체는 용매 HFIP를 사용함에도 불구하고 교반시간이 길고, 인장강도는 감소하는 특성을 가진 8wt% 지지체가 제조되었다. 본 연구에서 PLLA의 특성을 연구하고자, gelatin을 제외한 PLLA 지지체 조성에 따라 제작한 후 적절한 분해도, 인장강도를 증가하는 특성을 가진 조성을 찾는 실험을 진행하였다. 용매로는 HFIP를 이용하여 1wt%, 2wt%, 3wt%, 4wt% PLLA 농도에서 전기방사하여 지지체를 제조하였다. 본 연구에서는 용매 HFIP를 이용하여 PLLA 조성에 따른 기계적 특성 및 생체적합성을 조사하였다.

2.연구 방법

PLLA(Resomer® L 210S, inherent viscosity=3.3~4.3 dL/g, Aldrich) 와 HFIP는 Sigma-Aldrich 사에서 구입하였다. PLLA/HFIP 전구체 용액의 중량비가 1~4wt% 범위 내에서 실험하였다. 농도가 증가함에 따라 교반시간도 상온에서 45분, 1시간 30분, 1시간, 2시간, 4시간30분으로 증가하였다. PLLA 멤브레인을 전기방사법으로 방사하였다. 주사기 펌프(KDS-200, Stoelting Co., USA), 20 게이지 금속주사바늘, 고전압장치(ES30P-5W, Gamma High Voltage Research Inc. USA)로 구성된 전기방사장치를 사용하였다[4]. 직경 9cm, 250rpm 금속 드럼을 콜렉터(collector)로 사용하였고, 에미터(emitter)인 금속주사바늘은 X축 방향으로 60cm/min 속도로 변위하였다. 유속(flow rate)는 1.2mL/h, 컬렉터까지 거리는 15cm, 20kV 고전압을 인가하여 4시간 10분 전기방사하여 0.02mm 두께의 스캐폴드를 제조하였다. 증류수를 이용하여 세척공정을 수행하였다. 세척공정 후 40도 진공오븐에서 건조하였다. 점도측정, PLLA에 대한 물성을 확인하기 위하여 FT-IR로 화학적 물성을 조사하였으며, 스캐폴드의 기계적 물성인 인장강도를 시험하여 측정하였으며 SEM을 이용하여 morphology를 조사하였다. 증류수를 이용 수분흡수율(Water uptake capacity, WUC)을 측정하였으며, Ethyl alcohol을 이용 스캐폴드의 기공도를 측정하였다.

3. 연구 결과

PLLA의 중량비에 따른 PLLA 지지체의 인장강도 변화는 그림 1에 도시되어 있다. PLLA의 농도에 따른 PLLA 스캐폴드의 형상을 관찰하였다. SEM 관찰결과, 1wt% PLLA 스캐폴드에서만 비드(bead)가 관찰되었다.

현재 실험이 진행 중인바, 인장강도, 흡수율, 기공도, FT-IR, SEM 결과등 자세한 실험 결과는 추후 학회에서 발표할 예정이다. 본 연구에서는 생분해성 PLLA 스캐폴드를

전기방사법으로 제조하고, 최적의 PLLA 농도를 실험적으로 규명하고자 한다.

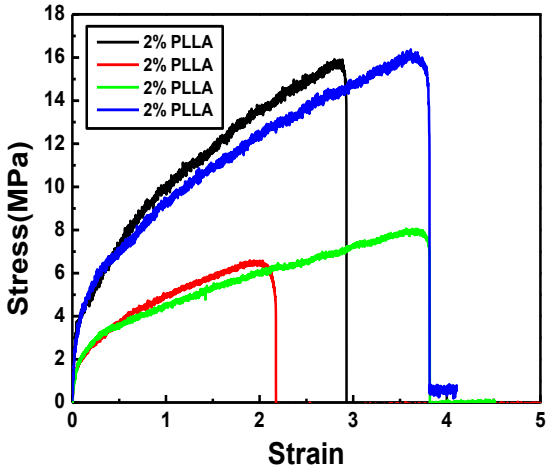


그림 1. 3wt% PLLA/HFIP 지지체의 인장강도

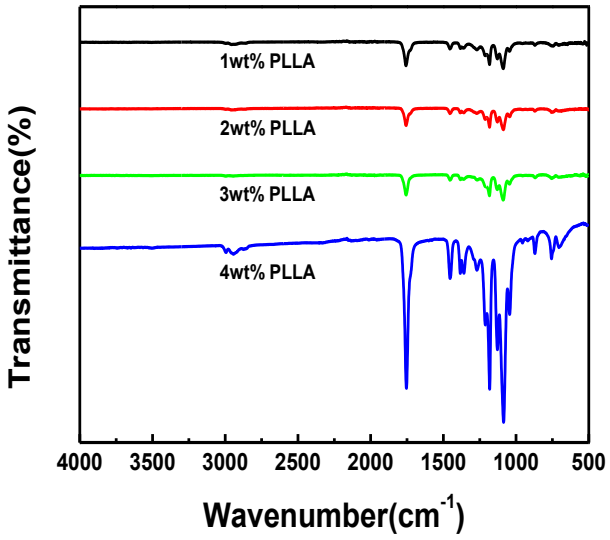


그림 2. 농도별 PLLA 지지체의 FT-IR spectra

4.참고 문헌

[1] S. Yan, L. Xiaoing, L. Shuiping, W. Hongsheng, H. Chuanglong, "Fabrication and properties of PLLA-gelatin nanofibers by electrospinning," *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 117, p. 542-547, 2010

[2] S.N. Hanumantharao, S. Rao, "Multi-functional electrospun nanofibers from polymer blends for scaffold tissue engineering," *Fibers*, Vol. 7, p. 66, 2019

[3] J. Kim, B.S. Kim, H.S. Jeong, Y.K. Heo, S. Shin, J. Lee, Y.H. Shim, D.Y. Lee. "Effect of surface-treatment on flexibility and guided bone regeneration of titanium barrier membrane." *Journal of Korean Crystal Growth and Crystal Technology*, Vol. 25, p. 98-104, 2015

[4] Y. Song, B. Kim, D.H. Yang, D.Y. Lee. "Poly(□-caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for wound dressing." *Applied Nanoscience*, in press, 2022. doi.org/10.1007/s13204-021-02265-w

P-209

고밀도 PU/PCL 상층과 다공성 PCL/젤라틴/셀룰로오스 하층으로 구성된 이중층 상처드레싱

장윤영, 조훈희, 조영채, 정다연, 이득용*
대림대학교 보건의료공학과

A bilayer wound dressing composed of a dense PU/PCL top layer and a porous PCL/gelatin/cellulose sublayer

Yunyoung Jang, Hunhui Cho, Youngchae Cho, Dayeon Jeong, Deuk Yong Lee*
Department of Biomedical Engineering, Daelim University, Korea
*dylee@daelim.ac.kr

Abstract

A double-layer wound dressing composed of a dense polyurethane/poly(ε-caprolactone) (10wt% PU/PCL) top layer and a porous PCL/gelatin/cellulose fiber (18wt% P/g/CF) sublayer was prepared by electrospinning using a common solvent of diluted acetic acid and ethyl acetate. The as-prepared bilayer wound dressing was investigated at morphological, physical, mechanical, and biological properties through *in vitro* experiments. PU/PCL was electrospun onto the P/g/CF sublayer to produce a bilayer scaffolds with a thickness of 0.25 mm. Tensile strength, water vapor permeability (MVTR), water absorption capacity (WUC), cytotoxicity and proliferation are investigated and detailed experimental results will be given at the conference.

1. 연구 배경

상처 드레싱은(wound dressing) 상처 부위의 삼출물을 흡수하고, 공기 중 수분이 적절히 투과할 수 있어야 하며, 외부 오염 물질로부터 상처를 보호하고 상처의 회복을 도울 수 있어야 한다 [1-5]. 이중층 시편을 제작해 각각의 단일 레이어의 특성을 합침으로써 외부 오염 물질로부터 상처를 보호하고 치유과정을 향상시킬 수 있다 [1].

상층부는(top layer) 외부 오염, 기계적 강도, 탈수를 방지할 수 있고 수분을 공급하며 상처 부위를 보호할 수 있어야 한다. PU(polyurethane)는 상처 부위 수분을 제어하는데 우수한 효능을 가지고 있어 상층부에 적합한 합성 고분자이다. PU/PCL을 이중층 상처 드레싱의 상층부로 사용되었다 [2]. 하층부는 상처 부위와 직접 접촉하고 세포의 부착과 증식을 촉진하기위해 세포외 기질 구조를 모방해야 한다. 하층으로 PCL/젤라틴/셀룰로오스를 선택하여 사용하였다 [3,4]. 합성고분자인 PCL과 천연고분자인 젤라틴과 셀룰로오스를 적절히 혼합하여 분해 속도와 세포 부착 및 증식에서 자연 조직과 유사한 기계적 특성, 우수한 투습도(MVTR), 물흡수도를 효과적으로 조절 가능하였다 [4]. 이중층 상처 드레싱은 외부 오염물질이 상상처부위부터 차단하기 위하여 상층부에 PU/PCL을 첨가함으로 상처 드레싱 지지체의 효능을 향상시켰다 [1,3,4]. 상처 부위와 직접 접촉하는 하층은 PCL/젤라틴/셀룰로오스(P/g/CF)로, 상층은 PU/PCL로 PU/PCL 지지체는 P/G/CF 하층 위에 전기 방사하여 이중층 구조의 지지체를 제조하였다.

이중층 지지체가 상처 드레싱으로 사용 가능성을 조사하기 위하여 지지체의 인장강도, 기공도, MVTR, 흡수도, FT-IR, 세포독성(cytotoxicity) 및 세포 증식(cell proliferation), 직경 측정 및 생체 적합성(biocompatibility)을 조사하였다.

2. 연구 방법

PCL(Mw=80,000), 젤라틴(porcine skin), CF는 Sigma-Aldrich 사에서 구입하였다. 아세트산(99.5%), 에틸아세테이트(99.5%), 수산화나트륨(98%) 시약은 삼전화학에서 구입하였다. 아세트산, 에틸 아세테이트 및 증류수의 혼합물(부피비: 3/2/1)이 공통 용매로 사용되었다.

이중층 상처 드레싱의 상층에 사용되는 재료로 10wt% PU/PCL(9/1) 고분자 농도로 하층에는 18wt% PCL/Gelatin/Cellulose 농도로 7:3+2%의 조성으로 제작하였다. 두 시편 모두 전기 방사해 시편을 제작하였으며, P/G/CF 층은 용매 Acetic acid glacial(15ml) Ethyl acetate(10ml)와 distilled water(5ml)를 사용하였고, 최종 두께는 0.2 mm이었다. PU/PCL은 tetrahydrofuran (THF)와 dimethylformamide (DMF)를 용매로 이용하여 전기방사하였고, 두께는 0.15mm로 bilayer의 최종 두께는 0.25mm이었다.

하층부인 P/g/CF는 용매에 젤라틴을 40도에서 2시간, 실온에서 2시간 총 4시간 교반하였다. 젤라틴을 용해한 후 PCL 첨가 후 40도에서 2시간 교반하였다. 이 후 Cellulose는 에탄올에서 분산을 위하여 3시간 초음파 하였다. 건조된 CF는 7/3 P/g 용액에 첨가하고 8분간 탈포 공정을 통해 균일하게 분산된 P/g/CF 용액을 얻었다. 용액 제작 후 전기방사법을 이용하여 지지체를 제작하였다.

그림 1에서 보는 것처럼 주사기 펌프(KDS-200, Stoelting Co., USA), 22 게이지 금속 바늘, 고전압 장치(ES30P-5W, Gamma High Voltage Research Inc. USA)로 구성된 전기방사 장치를 사용하였다. 직경 9 cm, 250 rpm 금속 드럼을 콜렉터로 사용하였고, 에미터(emitter) 주사바늘은 X-방향으로 60 cm/min 변위 속도를 유지하였다. 유속 1.0 ml/h, 5 ml, collector의 속도 250 rpm, collector까지의 거리 10cm, 10 kV의 전압을 가해 5시간 방사하여 0.1mm 두께의 지지체를 얻었으며 0.1N NaOH 용액으로 중화 반응 후 증류수를 이용 세번 세척 공정을 한 뒤 건조하여 진공 보관해주었다.

PU/PCL 층은 THF와 DMF 용매를 부피비로 5:5로 전구체 용액을 제작하였다. 용매와 PU/PCL를 용해한 후 실온에서 3시간 교반하였다. PCL 첨가 후, 실온에서 5시간동안 교반하였다. PU/PCL 용액을 얻었다. 용액 제작 후 전기방사법을 이용하여 지지체를 제작하였다. 바늘 20G, 유속 0.8 ml/h, 5 ml, collector의 속도 250 rpm, collector까지의 거리 20cm, 20 kV의 전압을 가해 P/g/CF 층 위에 전기 방사한 후 완성한 지지체는 증류수로 세척하여 40도에서 진공 보관하였다.

3. 연구 결과

PU에 PCL을 10wt% 첨가한 PU/PCL 상층은(top layer) PU의 탄성과 PCL의 결정도에 의해 탄성계수가 향상되어, 외부 물질에 의한 감염, 기계적 스트레스로부터 상처를 보호할 상처의 습기를 보존하여 탈수를 방지할 수 있다. P/g/CF 하층은(sublayer) 환부에 직접 접촉하는 층으로, 우수한 세포 친화성을 가져 세포의 부착과 증식을 촉진할 수 있지만, 외부 오염물질과 기계적 스트레스에 취약한 문제점을 상층을 이용한 이중층으로 극복 가능하였다.

인장강도 결과를 보면, P/g/CF 단일 레이어 지지체보다 이중층 지지체의 강도가 4.27 MPa에서 6.31 MPa로 급격하게 증가하였다. PU/PCL 단일 레이어의 기계적 특성이 9.41 MPa로 가장 우수하였다. 단일 레이어 상처 드레싱의 단점을 이중층의 지지체로 제작함으로써 상호 보완할 수 있었다. 추후, 이중층 지지체의 기공도(porosity), MVTR, 흡수도, 분해도, FT-IR, 세포 독성 및 증식, 직경 측정 및 생체 적합성을 분석하여 발표 할 예정이다.

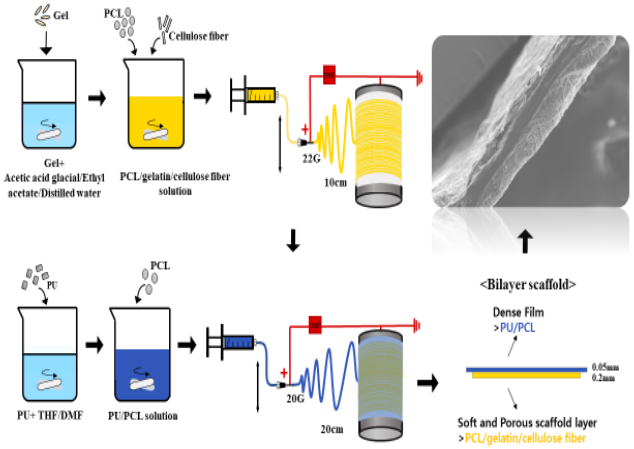


그림 1. Bilayer 전기방사장치 모식도

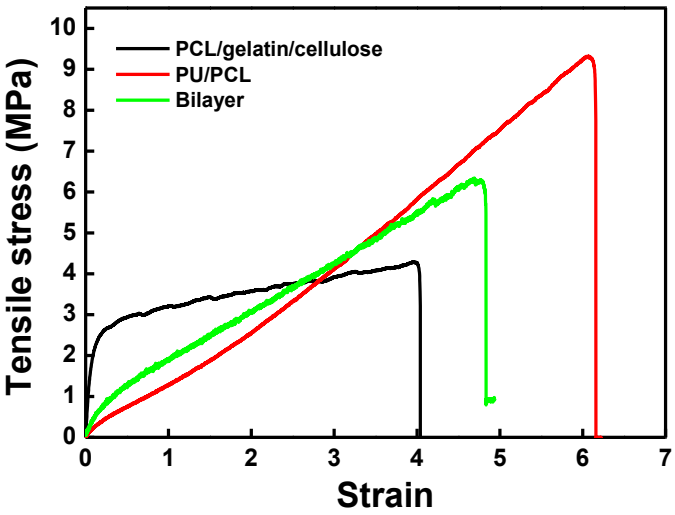


그림 2. P/g/CF, PU/PCL, Bilayer 지지체의 인장강도

4. 참고 문헌

[1] Y. Song, B. Kim, D. Yang, and D.Y. Lee. "Poly(ε-caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for wound dressing." *Applied Nanoscience,* in press, 2022

[2] L. Ghasemi-Mobarakeh, M.P. Prabhakaran, M. Morshed, M. Nasr-Esfahani, S. Ramakrishna. "Electrospun PCL/gelatin nanofbrous scaffolds for nerve tissue engineering." *Biomaterials,* Vol. 28, p. 4532-39, 2008

[3] S. Gautam, A.K. Dinda, N.C. Mishra. "Fabrication and characterization of PCL/gelatin composite nanofibrous scaffold for tissue engineering applications by electrospinning method." *Materials Science and Engineering C,* Vol 33, p.1228-35, 2013

[4] Z.M. Goudarzi, T. Behzad, L. Ghasemi-Mobarakeh, M. Kharaziha, M.S. Enayati. "Structural and mechanical properties of fibrous PCL/gelatin nanocomposite incorporated with cellulose nanofibers." *Polymer Bulletin*, Vol 77, p.717-40, 2020

[5] J. Shin, D.Y. Lee, B. Kim, and J.I. Yoon. "Effect of polyethylene glycol molecular weight on cell growth behavior of PVA/CMC/PEG hydrogel." *Journal of Applied Polymer science.* Vol 137, p.49568, 2020

P-210

전기방사법을 이용한 흡수성 치주조직 재생 유도재 제조 및 비교 연구

정다연, 조영채, 이득용*
대림대학교 보건의료공학과

Preparation and comparative study of absorbent periodontal tissue regeneration membrane prepared by electrospinning

Dayeon Jeong, Youngchae Cho, Deuk Yong Lee*
Department of Biomedical Engineering, Daelim University, Korea
*dylee@daelim.ac.kr

Abstract

The resorbable periodontal tissue should maintain the shape of the bone graft material and have absorbency by acting as a barrier between the gingiva and the implanted bone graft material before implantation. In the case of heterogeneous materials, it is not easy to process them to a desired thickness, so the development of a synthetic material for inducing periodontal tissue regeneration is required. Using 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol as a solvent, a PDLLA solution was prepared and mechanical properties were analyzed. SEM images show that 5wt% PDLLA exhibited a spherical beads-on-string structure and uniform fibers were observed in the scaffold containing 7% PDLLA. The tensile strength values of 7wt% and 10wt% PDLLA had a value of 5.9±0.5 MPa and 11.8±1.7 MPa, respectively, similar to commercial products.

1. 연구 배경

흡수성 치주조직 재생유도재 멤브레인은 치과용 임플란트 식립 시에 임플란트 식립 부위 또는 주변 부위의 골질이 열악한 경우에 사용된다 [1-6]. 골이식재 이식 시에 치은과 이식된 골이식재 사이의 장벽 역할을 하여 골이식재의 형태를 유지해주며 성장 속도가 10배 이상 빠른 치은이 치조골 내부로 성장하는 것을 억제하는 역할과 함께 골 재생을 유도하는 역할을 하여 치주조직의 재생을 유도한다 [1]. 치주조직 재생유도재는 생분해성 흡수성 소재를 활용하여 제작되며 임플란트 식립 후 일정 기간이 지나면 체내에서 분해되기 때문에 비흡수성 소재로 제작된 Ti 차폐막에 비해 2차 수술이 없는 장점 때문에 치과에서 가장 많이 사용되고 있다 [1-3]. 동종 조직 유래 흡수성 치주조직 재생 유도재는 기증 시신에서 채취된 피부를 탈세포하여 제조하는데 심막, 복막 보다 약한 피부로 제조되므로 상대적으로 강도가 낮고, 인체 유래 소재를 구강 내에 이식하는 것은 상용화되어 있지 않다. 이에 비해 이종 소재는 동물로부터 채취하여 조직을 탈세포화하여 기본적인 구조가 유지된 상태로 제조되므로 정제된 콜라겐 소재의 재가공에 의해 제조되는 제품으로 상대적으로 강도가 높은 장점은 있으나 동물의 심막이나 복막 부위만을 사용하므로 원하는 두께로 채취하기 어려운 실정이다 [1-3].

합성소재 치주조직 재생 유도재는 합성고분자를 사용하여 주로 3D printing 이나 전기 방사법을 이용하여 제작되며, 생체소재로 제조되는 제품에 비해 균일한 물성으로 제조가 가능하며 상대적으로 높은 강도로 작업성이 우수하고 가격이 저렴한 장점이 있으나, 친수성이 낮은 단점으로 인하여 개발이 필요한 시점이다 [5,6]. 한편, 최근 합성고분자와 젤라틴을 원료로 하는 뇌경막 대체 유도재가 사용되고 있으며 강도와 친수성이 생체 소재과 유사하여 사용범위가 확대되고 있다. 본 연구에서는 국내에서 사용되는 치과용 흡수성 차폐막 소재 비교 분석 및 HFIP 용매를 이용하여 PDLLA 농도에 따른 기계적 특성을 조사하였다.

2.연구 방법

상용 시편을 30*10 mm^2으로 재단하고, 1000N load cell 을 가진 Instron 5564를 이용 10 mm/min crosshead 속도로 인장강도를 조사하였다. 흡수도는 시편이 4cm^2가 되도록 재단하여 증류수에 24시간 침지한 후 시편의 건조무게와 포수무게를 측정하여 흡수도를 결정하였다.

본 대학에서 제조한 PDLLA membrane (Resomer® R 207 S), 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol, HFIP (99.5%)는 Aldrich에서 구매하였다. PDLLA 전구체 용액을 제조한 후 전기방사하여 치주조직 재생 유도재 멤브레인을 제조하였다.

주사기 펌프(KDS-200, Stoelting Co., USA), 20 게이지 금속바늘, 고전압장치(ES30P-5W, Gamma High Voltage Research Inc. USA)로 구성된 전기방사장치를(그림 1) 사용하였다. 직경 9cm, 250rpm 금속 드럼을 컬렉터로 사용하였고, 에미터(emitter)인 금속 노즐은 X-방향으로 60cm/min 변위속도를 유지하였다. 5시간 방사하여 0.027±0.01mm 두께의 멤브레인을 얻었으며, 상온 건조한 후 증류수를 이용하여 세척공정을 수행하였다. PDLLA solution의 점도, 멤브레인의 섬유 직경, 기계적 특성을 조사하였다.

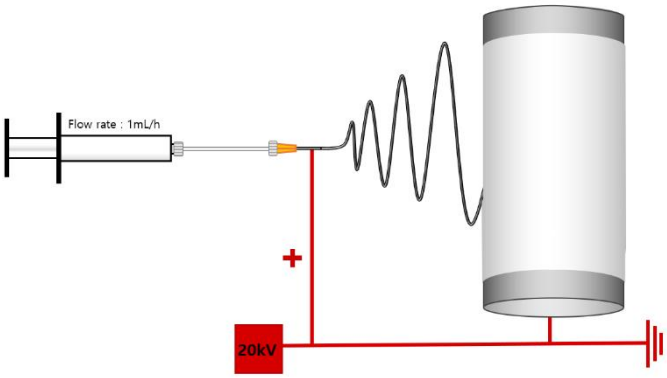
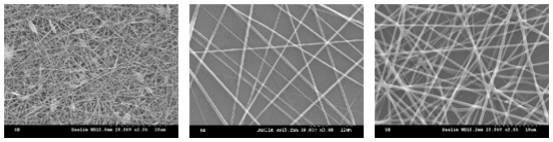


그림 1. Electrospinning 모식도

3. 연구 결과

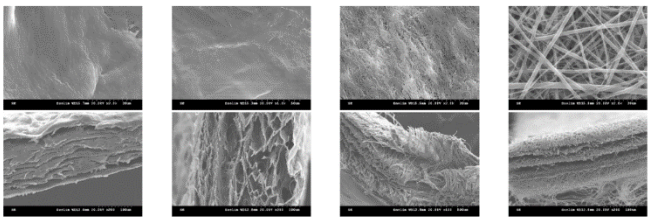
PDLLA 농도별 점도에 따른 섬유 형태 및 섬유 직경 결과 PDLLA 첨가량이 증가함에 따라 점도가 증가하였으며 5%의 섬유에는 비드가 관찰되었다. 7%부터 매끈한 섬유가 관찰되었으며 농도가 10%로 증가함에 따라 섬유의 직경이 485.0 ± 84.5nm에서 533.0 ± 81.7nm로 증가하였다. 농도별 인장강도 결과, 섬유가 비드 형태를 보인 5%의 경우 가장 낮은 인장강도 값을 보였으며 7%와 10%의 연신율은 유사하지만 10%에서의 강도 값이 가장 우수하였다.



	PDLLA 5% _HFIP	PDLLA 7% _HFIP	PDLLA 10% _HFIP
점도	293.7±2.2cP	549.9±9.2cP	902±2.8cP
섬유 직경	-	485.0±84.5nm	533.0±81.7nm
섬유 두께	0.038±0.02	0.03±0.006	0.014±0.003
The tensile strength	3.1±1.2 Mpa/10.4±1.2	5.9±0.5 MPa/37.4±3.5	11.8±1.7 MPa/36.2±3.4

그림 2. PDLLA 중량 퍼센트 별 섬유 변화

상용화 제품 A,B,C,D의 인장강도 결과 A 19.6±2.16MPa, B 3.4±0.2MPa, C 15.9±1.9MPa, D 3.4±0.5MPa 로 A, C, B, D 순으로 높은 강도 값을 보였으며 C, D, B, A 순으로 높은 연신을 보였다. 또한 흡수도는 B, D, C, A 순으로 높은 흡수율을 보였다. 본 대학에서 제조한 PDLLA 7% 멤브레인부터 상용화 제품의 인장강도와 유사 값을 가진 것으로 보여졌다.



Specimen	Tensile stress at Maximum Load (MPa)	Tensile strain at Maximum Load (%)	Specimen thickness (mm)	Absorbency (%)
A	19.6±2.16	2.6±0.22	0.35±0.04	126.6
B	3.4±0.2	7.3±0.3	0.32±0.05	590.8
C	15.9±1.9	20.6±1.1	0.93±0.009	265.6
D	3.4±0.5	15.4±1.2	0.26±0.004	455.6
PDLLA 5%	3.1±1.2	10.4±1.2	0.038±0.02	-
PDLLA 7%	5.9±0.5	37.4±3.5	0.03±0.006	-
PDLLA 10%	11.8±1.7	36.2±3.4	0.014±0.003	-

그림 3. 상용화 시편 인장강도 및 흡수도 데이터

A는 collagen casting, B는 복막. C는 심막, D는 젤라틴, 합성소재로 FT-IR 결과, 아마이드 A(N-H stretching, 3314cm^{-1}), 아마이드 B(2920cm^{-1}), 아마이드 I(C=O stretching, 1650cm^{-1}), 아마이드 II(N-H bending, 1543cm^{-1}), 아마이드 III(CN stretching, 1237cm^{-1}) 등 콜라겐을 대표하는 전형적인 FT-IR 피크가 관찰되었다.

D 시료는 합성소재로, PLA 구조로써 카르보닐기(carbonyl group, 2995cm^{-1}) 와 메틸기(-CH_3, 1757cm^{-1}) 피크가 관찰되었다.

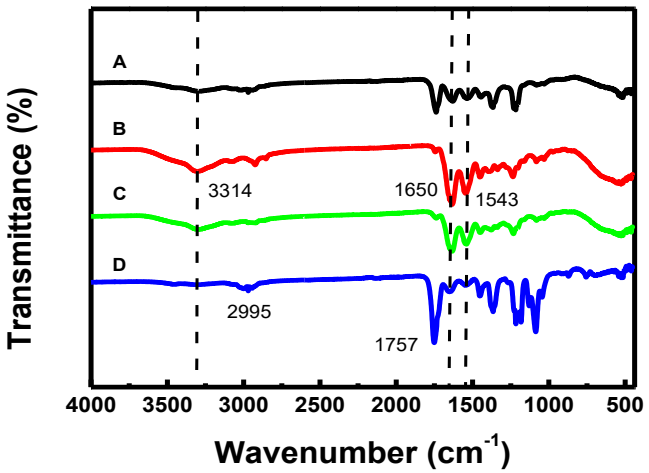


그림 4. 상용화 시편 FT-IR spectra

이종소재 차폐막의 경우, 콜라겐 제품은 인장강도는 우수하나 변형률이 낮았고 돼지 심막은 기계적 물성은 양호하나 두께가 너무 두꺼워서 조절이 어려웠다. 전기방사에 의해 제조된 합성소재 차폐막(PLLA/젤라틴)은 인장강도가 상대적으로 낮았다. 하지만, 합성소재 차폐막은 천연 고분자와 합성 고분자의 적절한 혼합을 통해 기계적 특성과 생체 적합성 조절이 가능하였다

4.참고 문헌

[1] C. Xu, C. Lei, L. Meng, C. Wang, Y. Song. "Chitosan as a barrier membrane materials in periodontal tissue regeneration." *Journal of Biomedical Materials Research Part B,* Vol. 100B, p. 1435-1443, 2012

[2] D.Y. Lee, D. Kim, B. Kim, J.Y. Park, J. Lee. "Synthesis and characterization of biphasic calcium phosphate ceramics using a sponge coating method." Journal of Ceramic Processing Research, Vol. 19, p. 15-19, 2018

[3] J. Kim, B.S. Kim, H.S. Jeong, Y.K. Heo, S. Shin, J. Lee, Y.H. Shim, D.Y. Lee. "Effect of surface-treatment on flexibility and guided bone regeneration of titanium barrier membrane." *Journal of Korean Crystal Growth and Crystal Technology*, Vol. 25, p. 98-104, 2015

[4] Y. Song, B. Kim, D.H. Yang, D.Y. Lee. "Poly(ε-caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for wound dressing." *Applied Nanoscience*, in press, 2022

[5] H. Jeong, D.Y. Lee, D.H. Yang, Y. Song. "Mechanical and cell-adhesive properties of gelatin/polyvinyl alcohol hydrogels and their application in wound dressing." *Macromolecular Research*, Vol. 30, p. 223-229, 2022

[6] D.Y. Lee, C. Chun, S. Son, Y. Kim. "Carboxymethyl cellulose/polyethylene glycol superabsorbent hydrogel crosslinked with citric acid." *Journal of Korean Crystal Growth and Crystal Technology*, Vol. 32, p. 107114, 2022

다공성 PCL/젤라틴/셀룰로오스 지지체의 기계적 특성 및 생체적합성

장윤영, 조훈희, 조영채, 정다연, 이득용*

대림대학교 보건의료공학과[1]

Mechanical properties and biocompatibility of porous PCL/gelatin/cellulose scaffolds

Yunyoung Jang, Hunhui Cho, Youngchae Cho, Dayeon Jeong, Deuk Yong Lee*

Department of Biomedical Engineering, Daelim University, Korea

*dylee@daelim.ac.kr

Abstract

The cellulose fiber(CF)-loaded poly(ε-caprolactone)/gelatin (P/g) scaffolds were electrospun to investigate the effect of CF content on the strength, moisture vapor transmission rate (MVTR), water uptake capacity (WUC), and cytotoxicity of the P/g/CF scaffolds. The fiber diameter gradually increased from 462 nm to 869 nm with increasing the CF content from 0 to 4wt% due to the increase in viscosity from 811 cP to 1121 cP. The strength increased from 2.2±0.3 MPa to 4.8±0.8 MPa as the CF content increased from 0 to 2wt%, and decreased with additional CF doping. FT-IR results revealed that PCL crystallinity decreased with increasing CF content due to H bonds between cellulose and gelatin. The highest MVTR (CF=1wt%) and WUC (CF=2wt%) values are observed. Excellent cell viability and proliferation were observed in P/g/CF scaffolds regardless of CF content. It can be concluded that P/g scaffolds loaded with 2% CF are highly suitable as wound dressings.

1. 연구 배경

합성 및 천연고분자로 구성된 생체고분자 지지체(scaffold)는 적절하게 연결된 기공 네트워크, 구조적 결합력, 수분 흡수량 (water uptake capacity, WUC), 수증기 투과율(MVTR), 생체적합성 및 생분해율로 인해 조직공학에서 중요한 역할을 한다 [1-5]. 전기방사된 천연-합성 고분자 조합은 천연 및 합성고분자를 모두 용해시키는데 사용 가능한 공통용매로 인하여 제한적이다. 특정 비율의 젤라틴(gelatin)과 PCL (polycaprolactone)로 구성된 g/P 지지체는 세포부착 및 증식에서 자연조직과 유사한 기계적 특성, 우수한 MVTR, 수분 흡수능력 및 생물학적 기능을 보여준다. 불소계 알코올(hexafluoro-2-propanol 및 trifluoroethanol)이 주로 용매로 사용되지만 고가이면서 독성이 있어 사용에 제약이 되어왔다 [2,3]. 천연고분자인 키토산과 젤라틴 같은 천연고분자용 용매로 무독성 수성용매인 아세트산과 개미산이 사용된다. P/g 전구체 용액은 클로르포름/메탄올 용매의 PCL과 아세트산 용매의 젤라틴을 용해한 후 적절한 비로 혼합하여 얻어진다. P/g 지지체는 저가이면서 친환경적인 아세트산과 에틸 아세테이트 공통 용매를 이용하여 제조 가능하다 [1].

P/g 지지체는 아세트산, 에틸 아세테이트, 증류수로구성된 공통용매를 이용하여 18wt% 고분자 농도와 7/3 P/g 비율에서 성공적으로 전기방사하였다 [1]. 최근에는 셀룰로스(cellulose fiber, CF)를 아세트산, 포름산 및 에탄올로 구성된 용매를 이용하여 파괴인성은 증가하고 분해도는 감소한 특성을 가진 10wt% P/g 지지체가 제조되었다 [4]. P/g 지지체에 CF를 첨가함에 따라 화학적, 기계적, 생물학적 측면에서 자연조직과(natural tissue) 유사하며 조직공학 분야에 적합하였다 [1,4].

본 연구에서는 공통용매를 이용하여 7/3 P/g 스캐폴드에 CF를 0~4wt% 첨가하여 CF 첨가량에 따른 P/g/CF 지지체의 기계적 특성 및 생체적합성을 조사하였다.

2.연구 방법

PCL(Mw=80,000), 젤라틴(porcine skin), CF는 Sigma-Aldrich 사에서 구입하였다. 아세트산(99.5%), 에틸아세테이트(99.5%), 수산화나트륨(98%) 시약은 삼전화학에서 구입하였다. 아세트산, 에틸 아세테이트 및 증류수의 혼합물(부피비: 3/2/1)이 공통 용매로 사용되었다.

젤라틴을 공통용매에 45도에서 4시간 교반하였다. 젤라틴이 용해된 후 PCL을 첨가하고 상온에서 24시간 교반하여 P/g의 중량비가 7/3이 되도록 하였다. CF는 에탄올에서 분산을 위하여 30분이상 초음파 하였다. 건조된 CF 섬유는 7/3 P/g 용액에 첨가하고 10분간 탈포(degassing) 공정을 통해 균일하게 분산된 P/g/CF 전구체 용액을 얻었다.

P/g/CF 스캐폴드는 전기방사법을 이용 제조하였다. 주사기 펌프(KDS-200, Stoelting Co., USA), 22 게이지 금속바늘, 고전압장치(ES30P-5W, Gamma High Voltage Research Inc. USA)로 구성된 전기방사장치를(그림 1) 사용하였다. 직경 9cm, 250rpm 금속 드럼을 컬렉터로 사용하였고, 에미터(emitter) 주사바늘은 X-방향으로 60cm/min 변위속도를 유지하였다. 5시간 방사하여 0.04mm 두께의 스캐폴드를 얻었으며 40도 진공오븐에서 건조한 후 0.1N NaOH 용액으로 중화반응 후 증류수를 이용 세번 세척공정을 수행하였다. 스캐폴드는 EO 가스를(HS-4313EO, Hanshin Medical, Korea) 이용하여 멸균하였다. 점도, 전기전도도, 섬유직경, MVTR, WUC, FT-IR, 세포독성, 세포증식등 자세한 실험방법은 참고문헌에 자세히 기술되어 있다 [1,5].

실험결과는 Window용 IBM SPSS 소프트웨어 버전 23.0을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 일원분산분석(ANOVA)에 이어 Tukey 테스트에 의해 분석되었고 실험값은 평균±표준편차로 표시하였고, $p<0.05$는 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다 [5].

3. 연구 결과

CF 첨가량에 따른 P/g/CF 지지체의 인장강도 변화는 그림 2에 도시되어 있다. CF 양이 0, 1, 2wt% 증가함에 따라 인장강도 값은 2.2±0.3 MPa, 3.9±0.5 MPa, 4.8±0.8 MPa로 증가하였다. 하지만, CF 양이 3%로 증가함에 따라 강도값은 2.1±0.5 MPa로 감소하였다. 강도값의 저하는 CF의 불균일한(non-

uniform)분산으로 인한 젤라틴과 CF의 수소결합으로 PCL의 결정도가 감소되어 일어난 것으로 사료된다. 비슷한 실험결과로 CF가 2wt%일 때 최고의 인장강도값이(3.24±0.22 MPa) 관찰된다고 발표되었다 [4].

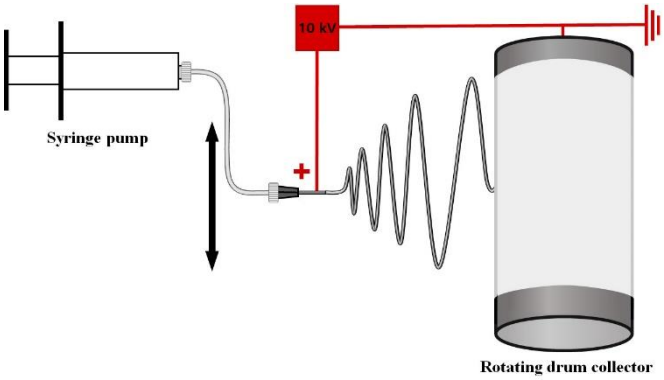


그림 1. 전기방사장치 모식도

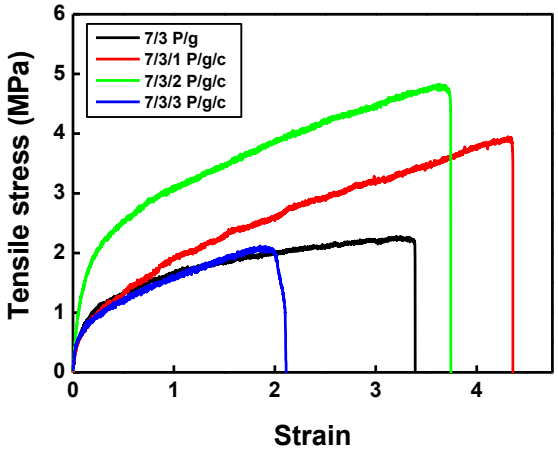


그림 2. P/g/CF 지지체의 인장강도

MVTR과 WUC값은 그림 3에서 보는 것처럼, CF 양이 0에서 2wt%로 증가함에 따라 2240 g/10cm^2·24h에서 2450 g/10cm^2·24h, 588%에서 716%로 각각 증가하였다. 하지만, CF 양이 2%에서 4%로 증가함에 따라 MVTR과 WUC는 1956 g/10cm^2·24h, 517%로 각각 감소하였다. 실험적으로 CF 첨가량은 2%일 때 최적의 조건이었다.

그림 4의 FT-IR 실험결과, P/g/CF 지지체에서 CF(수산화기 -OH와 methylol기 NH_2-CH_2OH)와 젤라틴(카르복실기-COOH와 아민기-NH_2) 간의 수소(H)결합이 선호하는 것이 관찰되었다. 하지만, CF 첨가량이 증가함에 따라 CF와 젤라틴 간의 결합의 증가로 인장강도에 중요한 PCL의 결정도(crystallinity)가 감소하는 문제점이 관찰되었다.

세포독성 실험결과, 세포생존률은 CF 양이 0~4%로 증가함에 따라, 음성대조군과 비교하면 130%, 121%, 114%, 135%, 136%로 세포독성은 관찰되지 않았다. 또한, 세포증식 실험결과, L-929세포는 CF 첨가량에 상관없이 48시간까지 세포가 지속적으로 증식하는 결과가 관찰되었다. P/g/CF 지지체에서 CF 첨가량이 2%일 때, 최적의 MVTR, WUC, 인장강도, 생체적합성이 관찰되어 상처 드레싱재로 사용하기에 적합하였다.

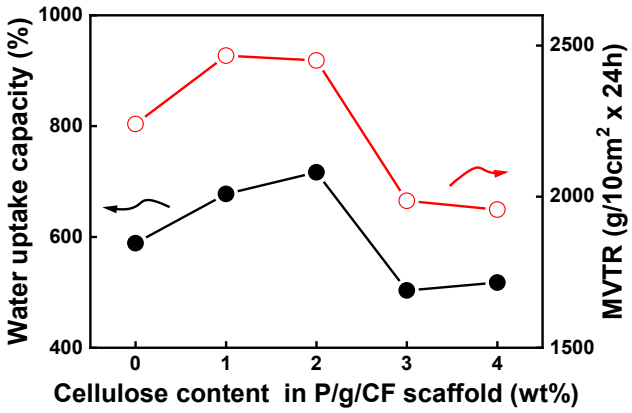


그림 3. P/g/CF 지지체의 WUC와 MVTR

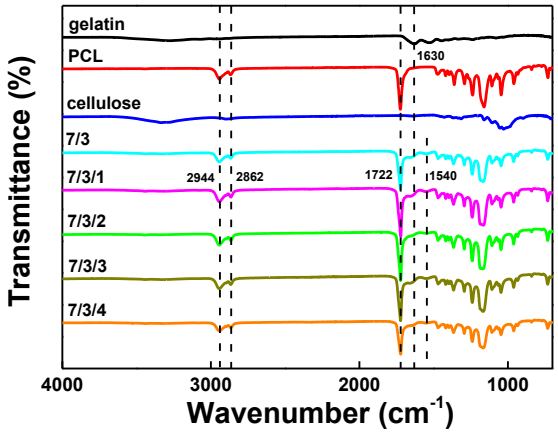


그림 4. 젤라틴, PCL, CF, P/g/CF 지지체의 FT-IR spectra

4.참고 문헌

[1] Y. Song, B. Kim, D. Yang, and D.Y. Lee. "Poly(ε-caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for wound dressing." *Applied nanoscience,* in press, 2022

[2] L. Ghasemi-Mobarakeh, M.P. Prabhakaran, M. Morshed, M. Nasr-Esfahani, S. Ramakrishna. "Electrospun PCL/gelatin nanofbrous scaffolds for nerve tissue engineering." *Biomaterials,* Vol. 28, p. 4532-39, 2008

[3] S. Gautam, A.K. Dinda, N.C. Mishra. "Fabrication and characterization of PCL/gelatin composite nanofibrous scaffold for tissue engineering applications by electrospinning method." *Materials science and engineering C,* Vol 33, p.1228-35, 2013

[4] Z.M. Goudarzi, T. Behzad, L. Ghasemi-Mobarakeh, M. Kharaziha, M.S. Enayati. "Structural and mechanical properties of fibrous PCL/gelatin nanocomposite incorporated with cellulose nanofibers." *Polymer bulletin*, Vol 77, p.717-40, 2020

[5] J. Shin, D.Y. Lee, B. Kim, and J.I. Yoon. "Effect of polyethylene glycol molecular weight on cell growth behavior of PVA/CMC/PEG hydrogel." *Journal of applied polymer science.* Vol 137, p.49568, 2020

언제, 어디서나

Poterble HFNC + NIV

HFT750은 배터리를 탑재하고 있어, '**이동이 가능한 다기능 비침습적 호흡 치료기**' 입니다.

삽관 이전 단계의 모든 호흡 보조 및 기능들을 제공하여 갑작스럽게 변화할 수 있는 환자 상태에 신속하게 대응할 수 있고,

환자 상태에 맞는 필수 모니터링 값과 알람을 제공하여 효율적으로 환자를 관리 할 수 있도록 합니다.





Brief Specificaion

제품 기능 및 모드 : HF 기능, CPAP 모드, bi-level 모드

모니터링 값

HF & NIV – Flow rate, FiO_2, SpO_2, RR, PR, S/F ratio, PI 및 가습관련 온도

NIV only – PIP, PEEP, Vt est

가습 온도 설정 범위

HF 기능: 34 ℃부터 37 ℃

CPAP & bi-level 모드: 꺼짐, 31 ℃부터 37 ℃

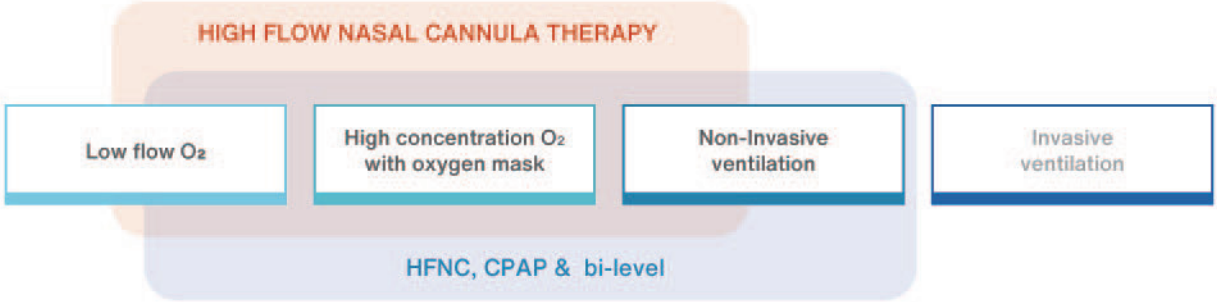
전력 소비량 : 350 VA Max.

배터리 동작 시간 : 배터리 100% 기준, 최소 30 분 이상

제품 크기 : 21.4 x 33.8 x 21.9 (Width x Depth x Height) cm

제품 무게 : 5.8 kg

All levels of respiratory patient acuity



[CONTACT]

Sales Office I 070-7119-2527 Customer Service I 070-7119-2510

Please contact the relevant sales personnel and or Headquarter for further questions and guidelines.

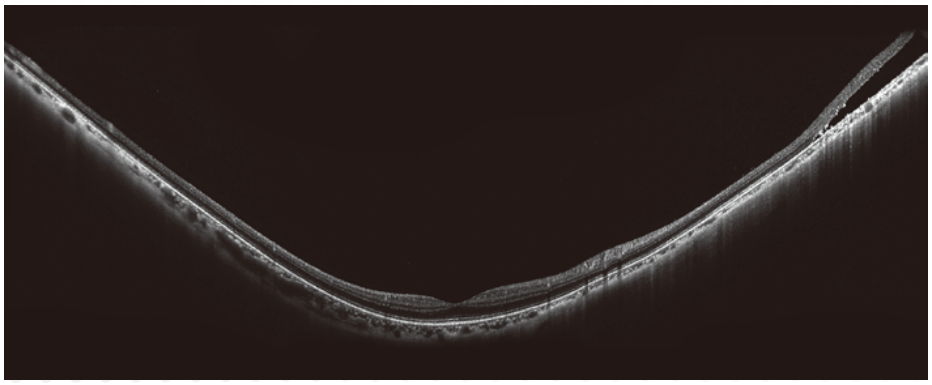
M:EK

Wide- Field Swept Source OCT

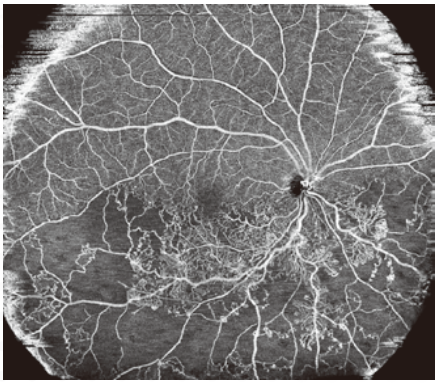
Xephilio OCT-S1



광각 23mm x 심도 5.3mm



광각 OCT Angiography 23 x 20mm



Canon

Introducing the new generation STAT*IM* by SciCan.

>> Fast

STAT*IM*'s unmatched speed and dependability have made STAT*IM* the world's best-selling cassette autoclave. And its patented gentle technology has also made STAT*IM* the world's favourite.

>> Forward

The STAT*IM* G4 will offer you a level of interactivity never seen before. The STAT*IM* G4, through its LCD touch screen control and networking capability, has been designed to provide you with unprecedented ease of use and puts the user in total control.



Touch

A large 3.5" high-resolution touchscreen offers a vivid display of messages and current cycle information all with extraordinary clarity. Fully adjustable contrast levels let you optimize the screen to the lighting in your steri-centre.

Connect

Through your networked portal, you can view not only your STAT*IM*'s current operations in real time, you can also access cycle history, printing and validation information, and also sterilization records. Capable of sending emails with cycle information errors directly to your dealer, your STAT*IM* G4 will let qualified technicians know when service is imminent.

Protect

Patient safety relies on attention to detail. The STAT*IM* G4 supports verifiable processes that are PIN protected with user-defined IDs so that staff members can be required to authorize a cycle. This encourages extra attention to process and creates a safer environment for both staff and patients.

Collect

An undocumented sterilization cycle might as well not have been performed. With each cycle, information must be stored to protect your office and your patient. The integrated DataLogger stores all cycle information for the lifetime of the unit, which is accesible through multiple channels such as: a USB port for manual retrieval; an Ethernet connection for web based archiving or desktop printing; or a RS232 port for an external printer option.



The 3.5" high resolution touchscreen provides a wealth of information.



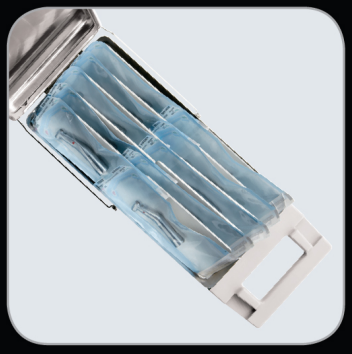
Access your STAT*IM* G4 via your networked portal.



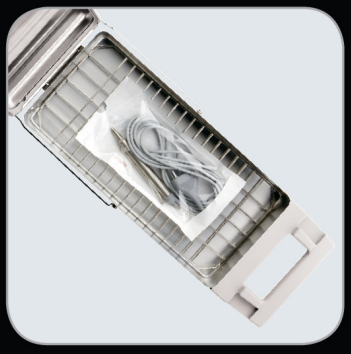
The STAT*IM* G4 is capable of communicating directly with service personnel.



Wrapped dental handpieces in the STAT*IM* 2000 G4 cassette



Wrapped dental handpieces in the STAT*IM* 5000 G4 cassette



Wrapped phaco handpiece in the STAT*IM* 5000 G4 cassette

(주)지원메디칼
강남구 언주로 71길 30 (역삼동,지원빌딩) TEL:(02)542-1226 / FAX:(02)548-9958 www.jiwonmedical.co.kr



모집 안내

의료기기규제과학과 / 의료기기산업학과

- 지원자격 : 학사학위 취득자 또는 예정자 (모든 전공 연계지원 가능)
  ※ 의료기기규제과학과의 경우, 이학/공학 계열 및 의공학과 졸업/졸업예정자 우대
- 모집 일정

구분	특별전형
모집 공고	2022.11.28 (월)
학과장 인터뷰 및 추천서 발급	2022.12.12 (월) ~ 2022.12.27 (화)
인터넷 접수	2022.12.19 (월) ~ 2022.12.28 (수)
서류 제출	2022.12.19 (월) ~ 2022.12.29 (목)
합격자 발표	2023.1.13 (금)
등록금 납부 (예정)	2023.1.19 (목) ~ 2023.1.20 (금)

의료기기혁신경영MBA

- 지원 자격 : 4년제 대학 졸업 또는 그에 준하는 자격을 갖춘 자
- 모집 일정

구분	수시전형
인터넷 원서접수 및 전형료 납부	2022.12.9 (금) ~ 2023.1.10 (화)
면접전형	2023.1.14 (토)
최종 합격자발표	2023.1.19 (목)
최종 등록 (예정)	합격자 별도 안내

문의처

의료기기규제과학과

홈페이지 : http://rsmed.dongguk.edu/
전 화 : 02-2290-1449
E-Mail : rsmed@dongguk.edu

의료기기산업학과

홈페이지 : http://med.dongguk.edu/
전 화 : 02-2290-1449
E-Mail : dmed@dongguk.edu

의료기기혁신경영MBA

홈페이지 : https://mba.dongguk.edu/
전 화 : 02-2260-8885
E-Mail : medmba@dongguk.edu

Laser



Laser
- Argon Laser
- CO2 Laser
- DPSS Laser
- Excimer Laser
- Femtosecond Laser
- Fiber Coupled Laser
- Fiber Laser
- He-Cd Laser
- He-Ne Laser
- LD
- LED
- Nd:YAG Laser
- SLD
- Tunable Laser

Optical Components



Optical Components
- Acousto-Optic Devices
- Autocorrelator
- CCD Camera
- Galvanometer scanner
- Laser Beam Diagnostic
- OCT
- OCTS Spectral Engine
- Optical Isolator
- Optical Power/Energy Meter
- Spectrometer
- Photon Counting System
- Photon Timing System
- TCSPC
- Wavelength Meter

Fiber Optic & Others



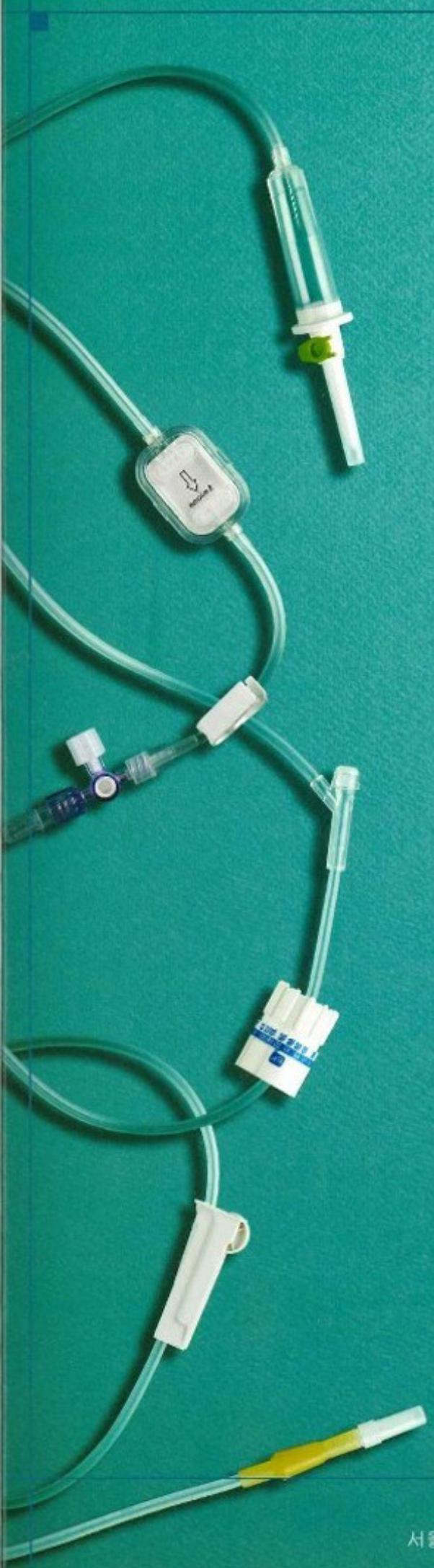
Fiber Optic Components
- Optical Fiber
- Tunable Filter
- Circulator
- Coupler
- Switch
- WDM
- VOA

Others
- Opto-Mechanics
- Motion Control Products
- Optics
- Crystals
- Eye Protection

SeongKyeong Photonics
(주)성경 포토닉스

대전광역시 유성구 지족로355. 401호(지족동.월드프라자)
TEL:(042)867-2227 FAX:(042)867-2228 www.skphotonics.com

THORLABS | Edmund optics worldwide | SCANLAB | OZ Optics | BAYSPEC
3SP Group | LIGHTHOUSE PHOTONICS | sensL | DUMA OPTRONICS LTD. | EKSMA OPTICS | ELFORLIGHT



ISO 10993-5
Cytotoxicity
protocol passed

NON-PVC & PVC-TOTM

- 친환경 수액세트 전문회사
- 국내 최초 식약처 허가 회사
- 국내 최초 심평원 등재 회사

3S

Serviceability [편리성]
Sensibility [감수성]
Safety [안전성]

FOOD CONTACT APPLICATION
AND MEDICAL DEVICE APPLICATION

Infusion Set

(주)메디라인액티브코리아
서울특별시 금천구 가산디지털1로 128
(가산동, STX V타워, 901호)
TEL 070-4364-3451

Medi Line Active Korea
PVC-free tube for medical devices

CERTIFIED EXHIBITION 한국전시산업진흥회 인증전시회

www.koamex.co.kr

동시 개최 | MEDI EXPO KOREA 2023 메디엑스포 코리아



KOAMEX 2023

Korea International Advanced Medical Equipment & Medicine Expo

대한민국 국제 첨단 의료기기 및 의료 산업전

6. 30(금) - 7. 2(일) exco

공동주최 | DAEGU 대구광역시 DAEGU METROPOLITAN CITY | KMEDI hub

주 관 | KMEDI hub | exco

후 원 | 과학기술정보통신부 | 산업통상자원부 | 보건복지부 | 식품의약품안전처 | KHIDI 한국보건산업진흥원

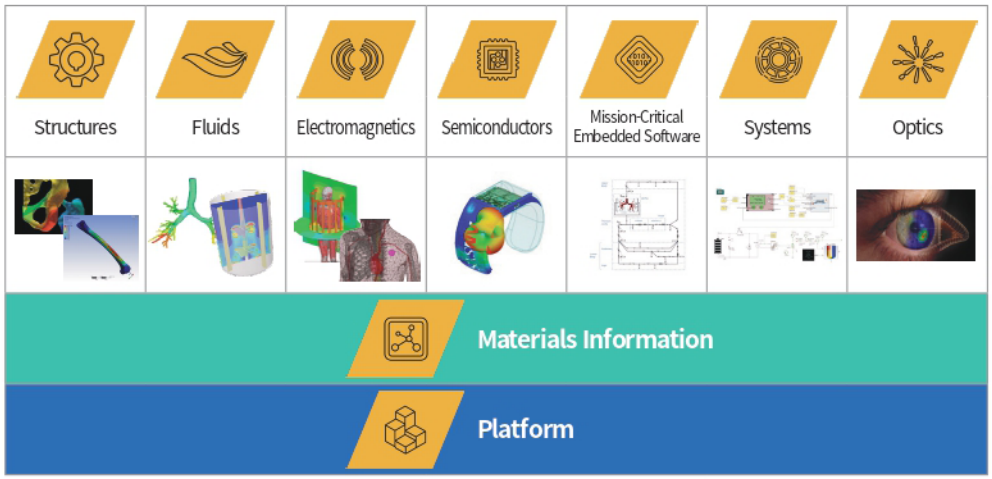
NIDS 한국의료기기안전정보원 | KMDIA 한국의료기기산업협회 | Kmdica 한국의료기기공업협동조합 | 한국제약바이오협회

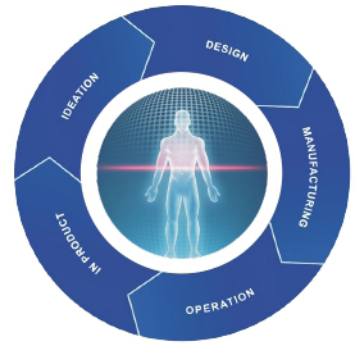


태성에스엔이가 헬스케어산업의 디지털 전환을 주도합니다

CAE 기반 시뮬레이션은 의료기기 제품개발 전주기에 걸쳐 기존의 시행 착오 방식에서 벗어나 다양한 케이스에 대한 충분한 테스트가 가능하며 의료기기의 최적 설계안을 확보하고 인체 적합성 평가를 사전에 검토하여 안전성과 신뢰성을 확보할 수 있는 새로운 기술로 기대되고 있습니다. 이제 의료 산업에서도 시뮬레이션을 통해 안전하고 치료 효과가 높은 제품을 개발할 수 있도록 태성에스엔이가 헬스케어 솔루션을 제안해 드립니다.

Ansys 솔루션은 의료기기부터 바이오 의약품까지 헬스케어 산업 전반에 걸친 Total Solution을 제공합니다





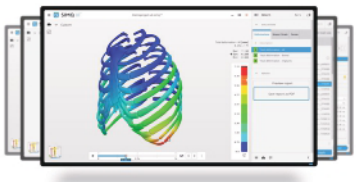
태성에스엔이 Healthcare 홈페이지에서
헬스케어 산업의 다양한 CAE 응용분야/활용사례/기술자료를 만나보세요!



헬스케어 무료상담
헬스케어 산업 고객을 대상으로 Ansys 헬스케어 시뮬레이션 무료 상담을 지원합니다!
태성에스엔이 최걸기 매니저 E. ggchoi@tsne.co.kr T. 010-9434-8484

SIMQ

Personalizing patient care with simulation
환자 맞춤형 해석 시뮬레이션 기반 Simq
이제 태성에스엔이에서 만나보실 수 있습니다!



tSNE

Ansys / ELITE CHANNEL PARTNER

혁신의료기기 실증지원센터

설립 취지

혁신적인 국산 의료기기 제품(기술)의
실증 플랫폼 및 글로벌 수준 임상 인프라 구축

+

전주기 *실증(임상 · 비임상) 수행 · 지원
제품 시범보급으로 사용화에 필요한 임상 근거 축적 지원

* **실증평가** : 개발 중 이거나 개발된 의료기기의 안정성과 유효성을 실제 의료현장에서 비임상시험(동물시험, 사용적합성평가) 또는 환자 대상의 임상시험을 통해 검증하는 과정

제공 서비스

01 

임상현장기반 의료기기 공동연구

- TRL 1 ~ TRL9 전주기 기업지원
- 기업 및 연구자 컨설팅

02 

의료기기 협력 네트워크

- 의료기기 관련 인프라 연계 및 활용
- 병원 내 의료진과 상시 공동협력 연구
- 의료기기산업 종합지원센터와 협력컨설팅

03 

기업 실증지원사업

- 비임상 · 임상시험 · 인허가의 준비 - 수행 - 종료업무 지원
- 각 병원별 특성화 분야 비용 지원 프로그램 운영
  (우측 지원사업 내용 참조)

04 

국산 의료기기 시범보급

- 국산 혁신 의료기기를 직접 구매 · 도입하여 실제 사용 데이터 축적으로 전체 의료기관 보급 확산

혁신의료기기 실증지원센터

기업 실증 지원 사업

1. 지원 내용 및 규모

비 임 상

동물실험	안정성 유효성 검증 성능평가, 동물모델 및 표준 프로토콜 개발
사용적합성 평가	인허가를 위한 사용적합성테스트 보고서 발행
지원규모	▪ 과제 당 최대 2천만원 ▪ 기업부담금 15% 이상(현금)

임 상

탐색임상시험	프로토콜 개발 및 IRB심의지원
확증임상시험 (허가용)	프로토콜 개발 및 IRB심의지원
근거창출 임상시험	신의료기술평가 및 보험등재 등 근거 창출 프로토콜 개발
지원규모	▪ 과제 당 최대 5천만원 ▪ 기업부담금 15% 이상(현금)

2. 지원 대상

- 혁신형 의료기기 인증기업 (보건복지부 인증)
- 혁신의료기기 지정 제품군 (식품의약품안전처 지정)
- 그 외 혁신성을 입증할 수 있는 제품군

3. 지원 품목

- 융복합 영상진단기술을 활용한 진단기기
- 방사선 영상진단기기, 생체계측기기, 소프트웨어, 의료용 경 등 영상기술이 활용된 의료기기

혁신의료기기 실증지원센터

시범보급 사업

1. 목적

- 의료기기관(병원) 내 시범보급 · 실사용 통해 실사용 데이터(RWD) 확보 및 분석을 통한 혁신성 검증 지원

* 시범사용을 통한 임상 데이터 축적으로 신의료기술평가, 건강보험 급여등재 등에 필요한 근거창출 및 구매성과 확산 지원

2. 지원 내용 및 규모

- 데이터수집 · 분석비, 임상증례 등 연구분석비, 성과발표 활용비, 의료기기 임차비용, 설치유지 · 관리비 등 시범보급 운영비 지원

* 최종 지원금의 규모는 심의 결과에 따라 결정 및 집행
* 신청 기업은 기업부담금 15% 이상(현금)을 부담해야 하며, 필요 시 현물 추가 부담 가능

01 단계	»	02 단계	»	03 단계
▪임상 RWD 확보 ▪시범 사용을 통한 유의미한 RWD 수집 · 확보		▪중간 점검 ▪의료진 피드백 제공		▪결과 분석, REW 도출 ▪혁신성 검증 및 개선사례 도출

3. 지원대상

- 의료기기법 제2조 제1항(정의)에 해당되는 의료기기로서, 최근 3년 이내 식약처 의료기기 제조 허가 · 인증 및 신고를 완료한 제품

* 혁신의료기기 지정 제품 및 혁신형 의료기기 인증 기업은 심사 시 5점 가산점 부과

4. 지원품목

- 융복합 영상진단기술을 활용한 진단기기
- 방사선 영상진단기기, 생체계측기기, 소프트웨어, 의료용 경 등 영상기술이 활용된 의료기기

Fitrus Light

피트러스 라이트에서 더욱 빛나는 건강함!



- 체지방률 (%)
- 체지방량 (kg)
- 골격근량 (kg)
- 기초대사량 (kcal)
- BMI
- 심박수 (BPM)
- 스트레스

생체 데이터 수집



내 몸에 나침반

생체전기저항분석법(Bioelectrical Impedance Analysis:BIA)을 활용한 알고리즘



양손의 엄지와 검지로 기기 전극을 가볍게 잡으면 인체에 무해한 양의 미세전류를 흘려보냅니다.
이때 전류가 통과하지 못하는 부분의 저항값을 확인하여
자체 알고리즘으로 체지방, 근골격, 기초대사량 등을 분석합니다.
피트러스 라이트를 통하여 **누구나 쉽게 체성분**을 **확인**할 수 있습니다.

OSD
054-282-4467
osd.sale@onesoftdigm.com
https://www.onesoftdigm.com

COGPLAY 브레인 트레이닝 플랫폼
Brain Training Platform



코그플레이는
뇌 기능 향상에 최적화된
브레인 트레이닝 플랫폼입니다.

검증된 인지 분야 전문가들이 기획하고
뇌과학과 인지과학에 근거한
최적화된 브레인 트레이닝
콘텐츠를 제공합니다.



코그플레이가
당신과 함께합니다.

언제나
어디서나
누구나



GHLAB TOTAL HEALTHCARE SOLUTIONS

ISO 10993-5
Cytotoxicity
protocol passed

NON-PVC & PVC-TOTM

- 친환경 수액세트 전문회사
- 국내 최초 식약처 허가 회사
- 국내 최초 심평원 등재 회사



3S

Serviceability [편리성]
Sensibility [감수성]
Safety [안전성]

FOOD CONTACT APPLICATION
AND MEDICAL DEVICE APPLICATION

Infusion Set

(주)메디라인액티브코리아
서울특별시 금천구 가산디지털1로 128
(가산동, STX V타워, 901호)
TEL 070-4364-3451

Medi Line Active Korea
PVC-free tube for medical devices

부스업체

- (주)디메디
- (주)지에이치랩
- (주)원소프트다임
- (재)원주의료기기테크노밸리
- 바이오팩코리아
- 서울대학교병원 혁신의료기술연구소
- ㈜원테라
- Leaderssystems

연세대학교 의과대학 융합의학과

- KBIOHealth 오송첨단의료산업진흥재단
- 서울대학교병원 혁신의료기기 실증지원센터
- K-MEDI hub(대구경북첨단의료산업진흥재단)
- (주)태성에스엔이
- 주식회사 밀알 (MMILR INC.)
- BiLab (바이랩)
- 스프링거