www.kosombe.or.kr



2023년 제61회 대한의용생체공학회 춘계학술대회

The Future of Medicine: How Medical Engineering is Transforming Patient Care

2023.05.11.(Thu.) - 13.(Sat.)

대구경북첨단의료산업진흥재단

주최 대한의용생체공학회 The Korean Society of Medical & Biological Engineering

주관 대한의용생체공학회 The Korean Society of Medical & Biological Engineering KMEDIhub

후원 KMEDIhub, dcvb 대구컨벤션뷰로, KBIOHEALTH, wmit (재)원주의료기기테크노밸리, SAESHIN, 경북대학교, IACT 첨단정보통신융합산업기술원, REMED Rehabilitation Medical Company, ATM, 연세대학교 미래캠퍼스 디지털헬스케어사업단, 강원 지역혁신플랫폼, brlab, DYMSTEC, 연세대학교 의과대학 | 융합의학과 디지털헬스케어전공, 연세대학교 의과대학 | 의료기기산업학과, 3H Wellness Solutions, LaMEDITECH, MMIL-R, SNUH 서울대학교병원 혁신의료기술연구소, 4단계 BK21 정밀보건과학융합교육연구단 BK21 FOUR R&E Center for Precision Public Health, BIOPAC Systems Korea, dongguk UNIVERSITY, DRGEM Your Best Healthcare, (주)엠큐브테크놀로지, SD medical, 메가젠임플란트, INSUNG, DENTIS, ORTHOTECH, S.Pin, 비알프레임, Microsoft Partner, INFINITT Healthcare, GE HealthCare

축 사



신록의 푸르름이 더욱 짙어져 가는 5월을 맞아 「2023년 제61회 대한의용생체공학회 춘계학술대회」 개최를 축하드리며, 이번 행사 준비를 힘써주신 대한의용생체공학회 김명남 회장님과 학술위원회 및 조직위원회를 비롯한 관계자 여러분께 감사의 말씀을 드립니다.

이번 개최지인 대구경북첨단의료산업진흥재단은 의료산업을 국가 차세대 동력산업으로 육성하기 위해 설립된 공공기관으로, 작년부터 케이메디허브(K-MEDI hub)라는 이름을 앞에 내걸고, 혁신적인 신약 및 의료기기 개발과 의료제품의 시장진출 가속화를 지원하며 명실상부한 국내 최고의 바이오클러스터로 도약하기 위해 전력을 다 하고 있습니다.

그렇기에 44여년의 유구한 역사를 가진 대한의용생체공학회의 춘계학술대회를 케이메디허브에서 공동주관하게 된 것은 매우 뜻깊다고 생각합니다.

존경하는 대한의용생체공학회 회원 여러분!

코로나19 팬데믹를 계기로 의료산업에 대한 국가 위상은 급상승 하였습니다. 앞으로는 우리의 위상을 유지하고 계속해서 영향력을 발휘할 수 있도록 노력해야하는 시기가 도래할 것입니다.

이를 위해서는 진리를 탐구하고 새로운 지식을 창조하는 의공학회 회원 여러분들이 밑거름이 되어야할 것이라 생각합니다. 그 외에도 많은 이들의 노력이 필요하겠습니다만, 현재 그리고 앞으로 성장할 여러분들의 활약에 발맞춰 생성될 연구성과물이 효과적으로 실현될 수 있도록 우리 기관의 지원역량도 계속하여 발전시켜가도록 하겠습니다.

3일간 열리는 이번 학술대회 기간 동안 의료분야 전방위의 전문영역에 대해 최신 정보들을 교환하고 심도있고 활기찬 토의를 진행하여, 2023년 5월의 푸른 잔디밭에서 토끼가 한껏 도약하듯 이번 학술대회가 학문과 기술의 성취를 위한 발판이 되기를 기대하겠습니다.

끝으로 이번 춘계학술대회의 참석을 위해 케이메디허브와 대구를 방문해 주신 모든 분들께 감사인사를 드리며, 다시 한번 「제61회 대한의용생체공학회 춘계학술대회」 개최를 진심으로 축하드립니다.

감사합니다.

대구경북첨단의료산업진흥재단
이사장 **양 진 영**

인사말



2023년 춘계학술대회에 참가하신 대한의용생체공학회 회원 여러분, 그리고 학술대회를 방문하신 산, 학, 연, 병, 관의 모든 참가자 분들께 감사드리고 환영합니다.

이제 새로운 생명의 기운이 완연한 4월이 지나가고 어느 듯 계절의 여왕인 5월이 성큼 다가왔습니다. 지난 3년 동안 전 세계가 한 번도 겪어보지 못한 팬데믹 환경에서도 대한의용생체공학회는 이를 극복하면서 많은 발전을 지속해왔습니다. 이제 팬데믹의 길고 긴 터널을 나와 새롭게 시작하는 이 시기에 많은 성원 속에 2023년도 대한의용생체공학회 춘계학술대회를 개최할 수 있게 되어 매우 기쁘게 생각합니다.

2023년도 춘계학술대회는 5월 11일부터 13일까지 전통과 문화가 살아 숨쉬며 자유와 활력이 넘치는 숲의 도시 대구의 대구경북첨단의료산업진흥재단(K-MEDI hub)에서 개최합니다. 특히 첨단의료기술의 사업화 파트너 및 첨단의료산업의 혁신성장 플랫폼을 비전으로 하여 신약개발지원센터, 첨단의료기기개발지원센터, 전임상센터, 의약생산센터 등의 유기적인 연계를 통해 의료 신기술의 개발과 다양한 의료기업 지원을 수행하여 국가 의료산업 발전에 이바지하고 있는 대구경북첨단의료산업진흥재단과 이번 학술대회를 함께 하게 됨을 대단히 기쁘게 생각합니다.

이번 춘계학술대회의 주제는 “The Future of Medicine: How Medical Engineering is Transforming Patient Care” 입니다. 미래 의료환경에서 의공학이 어떠한 영향을 미치고 어떻게 변화 및 발전되어 갈 것인지 활발하게 논의하는 생산적인 토론의 장이 될 것 입니다.

그동안 학술대회의 성공적인 개최를 위해 아낌없는 지원과 수고해 주신 대구경북첨단의료산업진흥재단 양진영 이사장님과 첨단의료기기개발지원센터 홍장의 조직위원장님을 비롯한 조직위원님들께 감사드립니다. 그리고 박성민, 성기웅, 김광기, 김재관 학술이사님과 학술위원님들의 노고에도 감사의 인사를 드립니다.

또한, 학문적 성과의 공유를 위해 논문을 투고해주신 저자 분들께 감사드리며, 행사 준비를 위해 수고한 학회 임원 및 회원 모든 분들께도 감사를 드립니다. 무엇보다도 어려운 여건 속에서도 지원을 해주신 여러 후원기관들에도 깊은 감사의 말씀을 전합니다.

이번 춘계학술대회가 참가자 모두에게 많은 학술정보 교류와 협력의 관계를 넓히는 성공적인 학술대회가 될 수 있도록 모든 회원 여러분들과 참석자 분들의 적극적인 참여를 부탁드립니다.

감사합니다.

대한의용생체공학회
회장 **김 명 남**

인사말



안녕하십니까? 춘계학술대회의 조직위원장을 맡고있는 대구경북첨단의료산업진흥재단 (케이메디허브) 첨단의료기기개발지원센터 홍장의 센터장입니다.

2023년 5월 11일부터 13일까지 대한의용생체공학회 춘계학술대회를 케이메디허브에서 개최할 수 있게 되어 기쁘게 생각하며, 2015년에 이어 이번 기회를 마련해 주신 학회 관계자분들께 진심으로 감사를 드립니다.

케이메디허브는 의료산업을 국가 차세대 동력산업으로 육성하기 위해 중추적인 역할을 수행하는 공공기관으로서, 이번 학술대회의 R&D 결과를 통해 고부가가치의 미래 의료산업을 가늠해볼 수 있는 기회를 갖게 된 것을 무한한 영광으로 생각합니다.

이번 춘계학술대회에서는 “The Future of Medicine: How Medical Engineering is Transforming Patient Care” 주제에 따른 국내외 최정상 석학을 모시고 기조강연을 진행할 계획입니다.

그리고 뇌공학, 인공지능SW, 바이오칩 등의 첨단 의공학 분과를 비롯하여 임상 의료기기 개발 및 관련 규제 등 실무 분과들도 같이 운영할 것이며, Tutorial, Special Session 및 관련 기관/기업의 전시회와 포스터 발표까지 의료산업 전방위에 대한 자유로운 토론의 장을 마련해 두었습니다.
또한, 길고 긴 팬데믹을 떨쳐버린 의미로 야외 잔디광장에서 회원분들의 화합을 위한 만찬의 자리까지 준비되어 있음을 말씀드립니다.

이번 춘계학술대회의 성공적인 개최를 위해 여러 차례 재단에 방문하는 수고로움까지 감수해주신 김명남 회장님 이하 조직위원분들, 훌륭한 프로그램을 준비해 주신 학술이사 및 학술위원회 분들의 노고에 깊이 감사드립니다.

저희 재단에서도 이번 춘계학술대회가 성황리에 개최될 수 있도록 학회와 협력하여 준비에 만전을 기하도록 하겠습니다.

마지막으로 무엇보다 춘계학술대회의 참석차 케이메디허브에 방문하실 모든 학회 회원분들의무궁한 발전을 기원합니다.
감사합니다.

제61회 대한의용생체공학회 춘계학술대회
조직위원장 **홍 장 의**

인사말



학술이사 **김 광 기**



학술이사 **김 재 관**



학술이사 **박 성 민**



학술이사 **성 기 웅**

존경하는 대한의용생체공학회 회원님들께,

전례없는 COVID-19의 대유행이 지나가고 올해는 춘계학술대회를 대면으로 진행하게 되었습니다. 일상과 연구에서 많은 고초를 겪으셨을 회원 여러분의 노고에 위로의 말씀을 올리며 학회에서 건강한 모습 뵐 수 있도록 많은 관심과 참여를 부탁드립니다.

올해는 "The Future of Medicine: How Medical Engineering is Transforming Patient Care"라는 주제로 포스트 코로나 시대를 맞은 의료 패러다임의 변화와 이를 대비하는 의공학의 역할에 대해 의견을 나눌 수 있는 춘계학술대회를 개최하고자 합니다. 의료기기 임상연구와 다양한 의료기기 정책자문을 통해 대한민국 의료산업 번영의 초석을 다지고 대한생체공학회의 발전을 위해 오랫동안 헌신해 오신 서울대학교 김희찬 교수님과 국가주도형 의료기기 사업의 난제를 해결하기 새로운 의료기기 사업 추진하고 있는 범부처 전주기 의료기기 연구개발 사업단의 단장을 역임하고 계신 고려대학교 김법민 교수님을 기조강연 연자로 모시고, 포스트 코로나 시대를 대비할 수 있는 의공학 기술에 대한 강연을 준비하였습니다. 학술대회 첫날에는 네 명의 연자분들을 모시고 신호처리, ChatGPT, AI 의료기기 제품 개발, 디지털 헬스케어에 대한 주제로 튜토리얼을 준비했으며, 식약처 주관으로 의료기기 관련 네 가지 주제를 소개하는 특별세션도 같이 마련되었습니다. 학술대회 둘째 날 및 셋째 날에는 뇌공학, 바이오센서/바이오칩, 생체계측, 생체소재, 생체역학, 의광학, 의료기기/임상, 의료영상, 의료인공지능, 의료기기 규제/법규의 열 개 분과별로 우수 연구자를 초청연자로 모셔 최신의 연구동향을 교류할 수 있는 학술 프로그램을 준비하였습니다. 또한, 포스터 발표와 학생구연 세션을 통해 많은 학생들이 관심을 갖고 참여할 수 있는 기회를 갖추고, 의공학 관련 기업체 및 연구소를 소개하기 위한 부스를 마련하였습니다. 모든 초청 연자분들과 전시 참여업체 및 연구소에 깊은 감사를 드립니다.

춘계 학술대회의 성공적인 개최를 위해 적극적인 참여와 도움을 주신 기조강연자, 좌장, 참여/후원 기업 및 연구소와 김명남 회장님을 비롯하여 실무를 담당해 주신 학회 임원 여러분과 조직 위원분들께 다시 한 번 감사드립니다. 앞으로도 우리 학회 회원 및 바이오-헬스케어-의학 연구 관련 종사자 분들의 더욱 적극적이고 활발한 참가를 기대하며, 건강하고 보람된 학술대회가 되시기를 기원합니다. 감사합니다.

대한의용생체공학회 제30대 임원

직책	성 명	소 속
명예회장	정동근	동아대학교
회장	김명남	경북대학교
수석부회장	이규백	고려대학교
부회장	유문호	전북대학교
	이재화	한국의료기기공업협동조합
감사	문치웅	인제대학교
	김성민	동국대학교
총무이사	신항식	울산의대 서울아산병원
	구자현	고려대학교
재무이사	이정현	경북대학교
기획이사	남윤기	KAIST
	구성욱	연세대학교
학술이사	박성민	포항공과대학교
	성기웅	경북대학교병원
	김광기	가천대학교
	김재관	GIST
편집이사	태기식	건양대학교
	이재성	서울대학교
교육이사	윤용현	대림대학교
	최병철	춘해보건대학교
	조성보	가천대학교
	이종하	계명대학교
정보전산이사	기재홍	연세대학교
	최성욱	강원대학교

직책	성 명	소 속
홍보이사	안원식	경희대학교
	정윤경	인제대학교
산학협력이사	강태건	고려대학교
	남기창	동국대학교
	서수원	대구경북첨단의료산업진흥재단
	임용훈	오송첨단의료산업진흥재단
	양명배	원주의료기기테크노밸리
	차병열	김해의생명진흥원
국제협력이사	김철홍	포항공과대학교
	최영빈	서울대학교
	신현정	KAIST
융합특임이사	조영호	국립암센터
	이레나	이화여자대학교
	김법민	고려대학교
	오정환	부경대학교
	임창환	한양대학교
	최진승	건국대학교
	윤의철	대구가톨릭대학교
	양세정	연세대학교
	변경민	경희대학교
	정영진	전남대학교

학술위원회 명단

직위	성 명	소 속
학술이사	김광기	가천대학교
	김재관	GIST
	박성민	포항공과대학교
	성기웅	경북대학교병원
뇌공학	정의헌	GIST
	임창환	한양대학교
	성준경	고려대학교
	박영균	KAIST
	전상범	이화여자대학교
	김도원	전남대학교

직위	성 명	소 속
생체계측	구정훈	계명대학교
	김형식	건국대학교
	오동인	경희대학교
	황한정	고려대학교(세종)
	남기창	동국대학교
의료영상HW	염정열	고려대학교
	차보경	전기연구원
	김민우	부산대학교
	우명균	울산대학교

직위	성 명	소 속
인공지능SW	양세정	연세대학교
	김재일	경북대학교
	최장환	이화여자대학교
	전수민	동아대학교
바이오칩	정세훈	인제대학교
	정아람	고려대학교
	곽봉섭	동국대학교
	구자현	고려대학교
	성혜정	KIST
	정윤경	인제대학교
의광학	김필한	KAIST
	고태식	전북대학교
	김정민	서울대학교
	김종진	한국전기연구원
	유홍기	KAIST
	이창호	전남대학교
	주철민	연세대학교

직위	성 명	소 속
생체소재	황석원	고려대학교
	박천권	성균관대학교
	유기준	연세대학교
	주진명	UNIST
생체역학	권보미	세종대학교
	안송이	부산대학교
	태기식	건양대학교
	임도형	세종대학교
의료기기/임상	주세경	울산대학교
	박정훈	서울아산병원
	구윤서	충남대학교
	이사람	서울대학교병원
의료기기규제/법규	김영모	건양대학교
	이유경	순천향대학교
	최낙의	(주)팀누비즈
	이충근	식품의약품안전처

조직위원회 명단 (대구경북첨단의료산업진흥재단)

직위	성 명	소 속
조직 위원장	홍장의	첨단기술부 의료융합팀
조직위원	이은희	첨단기술부
	손재범	응용기술부
	정재훈	심사평가부
	권종구	기획운영부
	서수원	디지털헬스케어사업단

직위	성 명	소 속
조직위 실무위원	최종률	첨단기술부 의료융합팀
	임형규	응용기술부 창업지원TF팀
	노지형	기획운영부 연구기획팀
	박상욱	디지털헬스케어사업단 실증사업화TF

2023년 제61회 대한의용생체공학회

춘계학술대회

5월 11일 목요일

	대강당	국제I	국제II	라운지	홍보관	세미나
13:00~13:30		(SP) **식품의약품안전처** **(Ministry of Food and Drug Safety)** 좌장 : 김재관 교수 (광주과학기술원)	Tutorial 1 좌장 : 조성보 교수 (가천대)			
13:30~14:00						
14:00~14:30			Tutorial 2 좌장 : 조성보 교수 (가천대)			
14:30~15:00						
15:00~15:30						
15:30~16:00		(SP) **(주)비알프레임** **(S.Pin, 한국마이크로소프트)** 좌장 : 나승대 교수 (경북대학교병원)	Tutorial 3 좌장 : 조성보 교수 (가천대)			
16:00~16:30						
16:30~17:00			Tutorial 4 좌장 : 조성보 교수 (가천대)			
17:00~17:30						

5월 12일 금요일

	대강당	국제회의I	국제회의II	라운지	홍보관	세미나&LOBBY
09:00~09:30	**등록**					Exhibition & Poster *포스터 심사 시간 : 2023년 5월 12일(금) 15시 30분~16시
09:30~10:00		**생체역학** 좌장 : 태기식교수 (건양대) 권보미교수 (세종대)	**생체계측** 좌장 : 김형식교수 (건국대)		Student Award Session I (Oral 1)	
10:00~10:30						
10:30~11:00						
11:00~11:30						
11:30~12:30	Lunch Break 11:30~12:15					
	개회식 12:15~12:30					
12:30~13:00	**기조강연 I**					
13:00~13:30						
13:30~14:00	**의료영상HW** 좌장 : 염정열교수 (고려대) 김민우교수 (부산대)	**의료기기/임상** 좌장 : 이사람교수 (서울대학교병원) 박정훈교수 (서울아산병원)	**바이오센서** **&바이오칩** 좌장 : 정세훈교수 (인제대) 구자현교수 (고려대)	**생체소재** 좌장 : 황석원교수 (고려대)		
14:00~14:30						
14:30~15:00						
15:00~15:30						
15:30~16:00	Break					
16:00~16:30	(SP) **대구경북첨단의료산업** **진흥재단** **(K-MEDI hub)**		**여성 의공학자** 좌장 : 정윤경교수 (인제대) 강윤정교수 (제주대)	**의료기기/규제** 좌장 : 김영모교수 (건양대학교)	Student Award Session II (Oral 2)	
16:30~17:00						
17:00~17:30						
17:30~18:00						
18:30~	**만찬**					

5월 13일 토요일

	대강당	국제회의I	국제회의II	라운지	홍보관	세미나	LOBBY
09:00~09:30	기조강연 II						Poster
09:30~10:00							
10:00~10:30	의료인공지능 좌장 : 양세정교수 (연세대) 김재일교수 (경북대)	의광학 좌장 : 고태식 교수 (전북대학교) 이창호 교수 (전남대학교)	뇌공학 좌장 : 임창환교수 (한양대) 전상범교수 (이화여대)				
10:30~11:00							
11:00~11:30							
11:30~12:00							
12:00~12:30	폐회식 및 경품 추첨						

본 사업은 기획재정부의 복권기금 및 과학기술정보통신부의 과학기술진흥기금으로 추진되어 사회적 가치 실현과 국가 과학기술 발전에 기여합니다.

This work was supported by the Korean Federation of Science and Technology Societies(KOFST) Grant funded by the Korean government.

2023년 5월 11일 (목, 1일차)

(SP) 식품의약품안전처 (Ministry of food and drug safety) 국제회의I 13:00~15:00

좌장 : 김재관 교수 *광주과학기술원*

Examples of approved products (AI & DTx)	한영민 주무관 *식품의약품안전처*
Introduction of medical device approval process	정승환 연구관 *식품의약품안전처*
The innovative medical devices Policy, Review Process and Designated Cases	이선미 사무관 *식품의약품안전처*
Innovative regulatory initiatives for medical devices	이희성 주무관 *식품의약품안전처*

(SP) (주)비알프레임 (S.Pin, 한국마이크로소프트) 국제회의I 15:30~17:30

좌장 : 나승대 교수 *경북대학교병원*

Digital transformation with Microsoft (Azure OpenAI, Azure Databricks, M365)	
Microsoft 365 for Healthcare	김진우 매니저 *한국마이크로소프트*
Azure Open AI with ChatGPT	강희재 연구소장 *비알프레임*
The Strongest of the Analytics platform : Azure Databricks	강희재 연구소장 *비알프레임*

Tutorial 1

국제회의II 13:00~13:50

좌장 : 조성보 교수 *가천대학교*

Introduction to biomedical signal processing — 천홍구 교수 *고려대학교*

Tutorial 2

국제회의II 14:00~14:50

좌장 : 조성보 교수 *가천대학교*

ChatGPT for scientific writing — 김태 교수 *광주과학기술원*

Tutorial 3

국제회의II 15:30~16:20

좌장 : 조성보 교수 *가천대학교*

The development planning and strategies for AI medical device clearance — 김정훈 박사 *한국산업기술시험원*

Tutorial 4

국제회의II 16:30~17:20

좌장 : 조성보 교수 *가천대학교*

Digital healthcare 2023 — 박소연 박사 *네이버헬스케어*

2023년 5월 12일 (금, 2일차)

기조강연 I — 대강당 12:30~13:20

Past, present, and future of the biomedical engineering
– A pioneer of successful start-ups through the right technology convergence — 김희찬 교수 *서울대학교병원*

생체역학 (Biomechanics) — 국제회의I 09:30~11:30

좌장 : 태기식 교수 *건양대학교*, **권보미 교수** *세종대학교*

Unraveling the complexities in cellular clusters — 신현정 교수 *KAIST*

Biophysical interpretation of nuclear deformation — 김동휘 교수 *고려대학교*

Towards in silico medicine and In silico clinical trials – living heart modeling and simulation — 이치승 교수 *부산대학교*

Joint movement estimation using EMG signals — 경슬기 교수 *한남대학교*

생체계측 (Biomedical Instrumentation) — 국제회의II 09:30~11:30

좌장 : 김형식 교수 *건국대학교*

A personal multimodal smart stethoscope for daily cardiovascular health monitoring — Wei Qun 교수 *계명대학교*

A study on muscle quality evaluation using A-mode and B-mode ultrasound — 박성윤 교수 *동국대학교 한의과대학*

Brain signal & neuro-rehabilitation using transcranial current stimulation — 정영진 교수 *전남대학교*

AI-Based digital mental healthcare systems using neurophysiological data — 심미선 교수 *고려대학교*

의료영상HW (Medical Imaging HW) — 대강당 13:30~15:30

좌장 : 염정열 교수 *고려대학교*, **김민우 교수** *부산대학교*

Acoustic output measurement for high-frequency ultrasound imaging — 김형함 교수 *포항공과대학교*

Study on dark-field x-ray imaging technique using a commercially available x-ray grid — 조효성 교수 *연세대학교*

Development of gamma image guided intraoperative laparoscopic system for near-infrared guided surgery — 송성현 교수 *을지대학교*

Medical imaging system for MRI — 우명균 교수 *울산대학교*

의료기기/임상 (Medical Device/Clinical Medicine)

국제회의I 13:30~15:30

좌장 : 이사람 교수 *서울대학교병원*, **박정훈 교수** *서울아산병원*

Introduction to the catheter manufacturing technology	김우진 박사 *한국생산기술연구원*
Stent design study for radiation force enhancement and computational fluid dynamics study inside the stented blood vessel	이도희 교수 *전북대학교*
Electronic sensing sutures for clinical application of implantable soft sensors	이재홍 교수 *대구경북과학기술원*
A case of vitalizing hospital-centered medical device R&D	권치헌 교수 *충남대학교병원*

바이오센서&바이오칩 (Biosensor & Biochip)

국제회의II 13:30~15:30

좌장 : 정세훈 교수 *인제대학교*, **구자현 교수** *고려대학교*

Rapid polymerase chain reaction for next-generation molecular diagnostics	이상훈 교수 *한밭대학교*
Nanostructure based biosensor for in vitro diagnostics	홍유찬 박사 *한국기계연구원*
Biomedical diagnostics and therapeutics using water microdroplets	이재규 교수 *서울대학교*
Surface engineering for efficient capture of tumor biomarkers: from nanoscale analysis to clinical application	부지윤 교수 *인하대학교*

생체소재 (Biomaterials)

라운지 13:30~15:30

좌장 : 황석원 교수 *고려대학교*

A brain chip for non-human primates	장경인 교수 *대구경북과학기술원*
Alignment of collagen fibrils for anisotropic organization of 3D tissue constructs	최낙원 박사 *한국과학기술연구원*
Soft materials for bioresorbable medical devices	최연식 교수 *연세대학교*
Biological applications using high frequency ultrasound	임해균 교수 *부경대학교*

(SP) 대구경북첨단의료산업진흥재단 (K-MEDI hub)

대강당 16:00~18:00

좌장 : 이은희 부장 *K-MEDI hub*

Fabrication of 3D fibrous collagen scaffold using electrohydrodynamic printing process	김민성 연구원 *K-MEDI hub*
A study on safety and efficacy of transcranial alternating current stimulation using small and middle animal photothrombotic stroke models	최종률 선임연구원 *K-MEDI hub*
Experience in Developing a Bone Conduction Implant at K-MEDI hub	정의성 책임연구원 *K-MEDI hub*

여성 의공학자 (Rising Women in Biomedical Engineering) 국제회의II 16:00~18:00

좌장 : 정윤경 교수 *인제대학교*, **강윤정 교수** *제주대학교*

Plasma application technology in the medical device industry	전현정 박사 *플라즈맵*
Engineering the Cell-Material interface for eell therapy	백지응 교수 *이화여자대학교*
How does the brain learn better?: the neurobiology of learning to learn and the future of brain health care	정아인 교수 *KAIST*

의료기기/규제 (Medical Device Regulatory Affairs) 라운지(1F) 16:00~18:00

좌장 : 김영모 교수 *건양대학교*

How to improve the reliability of medical devices given the very limited resources of startups	최낙의 박사 *(주)팀누비즈*
Reinforcement of post-marketing safety using RWD of medical devices	김국한 *사무관 식품의약안전처*
Clinical considerations of SMEs and researchers from the perspective of doctors	이상돈 교수 *부산대학교*
Clinical evaluation for medical devices under MDR	박우성 박사 *(주)메드먼츠*

2023년 5월 13일 (토, 3일차)

기조강연 II — 대강당 09:00~09:50

Practical issues for successful medical devices R&D? — 김법민 교수 *범부처의료기기사업단장 (고려대학교)*

의료인공지능 (Medical Artificial Intelligence) — 대강당 10:00~12:00

좌장 : 양세정 교수 *연세대학교*, **김재일 교수** *경북대학교*

Artificial intelligence research and various applications using medical information & big data	한요섭 교수 *숭실대학교*
Establishment of lifelog big data platform for digital health big data analysis and AI model development	황상원 교수 *연세대학교*
Ultrasound-Assisted photoacoustic imaging for complementary analysis	김지수 교수 *부산대학교*
Data augmentation for robust learning in medical imaging	이한상 교수 *KAIST*

의광학 (Biomedical Optics) — 국제회의I 10:00~12:00

좌장 : 고태식 교수 *전북대학교*, **이창호 교수** *전남대학교*

High-performance fluorescence microscopy for precision diagnosis and surgery guiding	김기현 교수 *포항공과대학교*
Machine learning methods for functional near-infrared spectroscopy	신재영 교수 *원광대학교*
Multiscale photoacoustic imaging from molecular scale to macroscopic level	박별리 교수 *성균관대학교*
Large-scale imaging & computing for system neuroscience	윤영규 교수 *한국과학기술원*

뇌공학 (Brain Engineering) — 국제회의II 10:00~12:00

좌장 : 임창환 교수 *한양대학교*, **전상범 교수** *이화여자대학교*

Flexible bioelectroncis and brain/pheripheral nerve networking for neurorehabilitation	송강일 교수 *부경대학교*
Connection from external setup to deep inside body using wireless power delivery techniques	김철 교수 *한국과학기술원*
Micro-coil implants for precise cortical activation	이승우 교수 *한국과학기술원*
Getting the blind to see again: electric stimulation of the retina for artificial vision	임매순 박사 *한국과학기술연구원*
Stimulation strategy with improved neuromodulatory effect for controlling epileptic seizures	강원옥 교수 *포항공과대학교*

Student Award Session I — 홍보관 09:30~11:30

발표순서	성 명	소 속	초록제목
O-001	황지훈	한양대학교	Synthesis of Spoken Words from Low-Density Electrocorticography with a Small Amount of Training Data Using Deep Neural Network
O-002	고은민	한국과학기술원 기계공학과	Effect of electrical stimulation on neuroplasticity and motility in a three-dimensional spheroid model
O-003	이지연	이화여자대학교 엘텍공과대학 전자전기공학과	Closed-loop Reward Stimulation Synchronized with Memory Consolidation Signal during Sleep
O-004	조영욱	연세대학교 공과대학 전기전자공학과	MRI-compatible, transparent PEDOT:PSS neural implants for the alleviation of neuropathic pain with motor cortex stimulation
O-005	장태민	고려대학교 KU-KIST융합대학원	Fully implantable and expandable electronic platform for chronic management of urinary bladder
O-006	이진아	포항공과대학교 IT 융합공학과	Wearable Patient Monitoring System for Intensive Care Unit with cable-free and modularized device
O-007	이하람	한양대학교 건축공학과	Psycho-physiological restorative effect of combined contents of Korean traditional music with natural Soundscape
O-008	무하마드 리아즈	연세대학교 의공학과	Spatially uniform dual wavelength illumination for pulse oximetry imaging system
O-009	최민호	한국한의학연구원	A robust vertebra landmark localization method with convolutional neural networks and active shape model
O-010	서재원	가천대학교 융합의과학과 의용생체공학전공	Artificial-intelligence algorithm for classification of treatment process using conversation in emergency room

Student Award Session 2 홍보관 16:00~18:00

발표순서	성 명	소 속	초록제목
O-011	이시열	부산대학교 정보융합공학과	Panoramic Freehand 3D Ultrasound Reconstruction using Deep Learning
O-012	김태호	한양대학교 인공지능 대학원, CNA lab	PaCo: Patch-Level Contrastive Representation Learning with Feature and Location Distance Matching for Brain Segmentation
O-013	김건민	서울대학교 공과대학 바이오 엔지니어링전공, 협동과정 혁신 의과학전공	CoRX-NET: SPECT/CT Co-registration for Accurate Dosimetry Using Unsupervised Deep Learning Network with Feature Sharing
O-014	이승아	광주과학기술원	Atrial fibrillation detection based on ECG signal with various heart rates using CNN model with transfer learning
O-015	이세나	연세대학교 원주의과대학 정말의학과	Digital dental scanner data reorientation using occlusal surface of teeth and multi-class tooth detection based on deep learning in tooth rendering image
O-016	남유상	광운대학교	HR Prediction using Quaternion Convolutional Neural Networks from Video
O-017	민인식	연세대학교	A battery-less, fully implantable optoelectronic device for programmable photodynamic therapy and tumor growth monitoring
O-018	배경빈	포항공과대학교 기계공학과	Multi-scale and multi-channel oblique plane microscopy for slide-free histology
O-019	케이뜨웨툰	연세대학교 의공학과	Rapid Regeneration of Highly Fluorescent Silk Fibroin Materials by Optimization of Alkaline and Enzymatic processing
O-020	박은빈	계명대학교	Efficacy Evaluation of Alzheimer's Disease Symptom Relief Treatment Technology Using A Biophotonics-based Implantable Alzheimer's Treatment Device in A Dementia Mouse

포스터 (P1-247)

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-001	김재희	건국대학교 바이오메디컬공학과	Differences in brain activation of stress and recovery in a stress response model using MIST: fMRI study
P-002	형우석	한양대학교 인공지능학과	EEG-based VR Cybersickness Detection Using Domain-Adversarial Deep Learning Model
P-003	이화아니	고려대학교 전자정보공학과	Effect of Dynamic Binaural Beats on Sleep Quality
P-004	김태우	삼성서울병원 의공학연구센터	Evaluation of stimulation effectiveness of focused ultrasound in animal models of epilepsy using kainic acid
P-005	주재순	삼성서울병원 의공학연구센터	The anti-seizure effect of vagus nerve stimulation (VNS) in acute seizure models using pentylenetetrazol (PTZ)
P-006	이형탁	고려대학교 전자및정보공학과, 인공지능 스마트 융합기술 융합전공	Neurobiomaker Discovery for Predicting the Results of a Memory Task
P-007	김희경	고려대학교 보건과학대학 바이오의공학과, 정밀보건과학 융합전공	Channel weighting method for enhancing multi-class classification of fNIRS signal
P-008	김승호	경북대학교 의용생체공학과	Association between the alteration of spontaneous brain activity and symptom reduction in patients with obsessive-compulsive disorder after acceptance and commitment therapy: a resting-state fMRI study
P-009	박윤서	인하대학교 데이터사이언스학과	Association between the body mass index and cortical microstructure
P-010	김정희	전남대학교 바이오메디컬공학협동과정	tACS modulates neural activity at a specific frequency in SSVEP
P-011	박영준	인하대학교 컴퓨터공학과	Differences in brain microstructure in individuals with autism using generative adversarial network
P-012	최정우	전남대학교 의공학과	Evaluation of changes in neural oscillation after bilateral capsulotomy in treatment refractory obsessive-compulsive disorder using magneto-encephalogram
P-013	남궁종영	인하대학교 데이터사이언스학과	Differences in brain structure-function coupling across body mass index
P-014	김승섭	한국과학기술원 기계공학과	Brain stiffness change-induced alterations in microglial motility characteristics

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-015	이종욱	경북대학교 의용생체공학과, 대구경북첨단의료 산업진흥재단 전임상센터	Behavioral experiments of Alzheimer's animal model with anti-inflammatory gadolinium-based MRI contrast agents
P-016	김채연	인하대학교 데이터 사이언스학과	Associations between body mass index and communication measure of structural connectivity
P-017	윤효원	한양대학교 건축공학과	Global efficiency improvement of the brain network on the natural soundscape experience that combines Korean traditional music
P-018	김선경	한양대학교 공과대학 디지털 의료융합학과	Characteristics of Brain Functional Connectivity Network by Mechanical Massage with Imaginary Music
P-019	김현	연세대학교 미래캠퍼스 의공학과	Characteristics of Dyadic Inter-brain EEG Functional Connectivity that Reflect Emotional Empathy during Watching Emotional Videos
P-020	문정주	부산대학교 전자공학과	Transcranial magnetic stimulation via temporal interference
P-021	양근보	광운대학교	Supervise-based Random Sampled Spike Encoding Algorithm for Image Classification in Deep Spiking Neural Networks
P-022	김서현	국민대학교 전자공학과	Brain activity analysis by light environment in rodents
P-023	최지훈	부산대학교 전자공학과	Evaluating the Effectiveness of Electrical Nerve Stimulation with Various Electrode Shape Using COMSOL Simulations
P-024	서나연	전남대학교 바이오메디컬공학 협동과정	The effects of transcranial direct current stimulation on motor function in stroke patients
P-025	이기현	성균관대학교 의과대학 재활의학 교실, 삼성융합의과 학원 융합의과학과	Inter-brain Connectivity Analysis with Interactive Cognitive Task using fNIRS Hyperscanning
P-026	이문환	대구경북과학 기술원 전자전기 컴퓨터공학과	Skull-universal Transcranial acoustic hologram lens for ultrasonic neurostimulation studies
P-027	김태규	전남대학교 의공학과	Brain Electrical Stimulation Simulation SW for Brain Rehabilitation
P-028	김민지	한양대학교 융합전자공학과	Identification of susceptible loci in Alzheimer's disease using genome-wide association study with cortical thickness

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-029	황승민	전남대학교 바이오메디컬공학 협공과정	Transcranial Current Stimulation (tCS) with internal trigger for various stimulation
P-030	이유진	이화여자대학교 전자전기공학과, 스마트팩토리융합전공	EEG, EMG-based automatic sleep staging system
P-031	이윤진	한양대학교 디지털 의료융합학과	Verification of restoration effect of soundscape experience based on functional brain network
P-032	Lina A. Asante	연세대학교 의공학과	A Feasibility Study on the Accuracy and Frequency Analysis of Electrocardiogram Measurements in Bed Condition
P-033	최정림	경북대학교대학원 의용생체공학과	The Importance of Body Balance During Sleep: A Comparison of Flat Bed and Transformer Bed
P-034	박천규	경북대학교대학원 의용생체공학과	A study on assistive devices for recovery of gait function using EMS and FES
P-035	이준석	고려대학교 전자및정보공학과, 인공지능 스마트 융합기술 융합전공	Development of an algorithm to detect wakefulness during sleep using accelerometer data
P-036	김현섭	한양대학교 융합전자공학과	Silent speech recognition using facial electromyogram recorded at zygomatic region for VR/AR edge devices
P-037	우승탁	동서울대학교 전자공학과	Preliminary study concerning a rhotic sounds using the suggested electro-palatography
P-038	남상훈	연세대학교 의공학과	Development of in-vehicle monitoring and occupant bio-signal monitoring system
P-039	최여은	연세대학교	Development of wearable band type embedded system for seizure monitoring
P-040	안혜성	연세대학교 의공학과	Development of real-time rPPG measurement system using Webcam
P-041	정수빈	연세대학교 의공학과	Development of Real-Time Monitoring and Peak Detection System for Electromyography Using Adaptive Threshold Method
P-042	김유경	삼성서울병원 의공학연구센터, 성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과	Long-term High Salt Diet Causes Hypertension in Sprague-Dawley Rats
P-043	박재성	충북대학교 의과대학 의공학교실	Estimation of blood pressure using ECG and PPG
P-044	손호선	충북대학교 의학연구소	Periodontal disease stage classification using deep learning algorithm

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-045	박지은	경북대학교 비선형 동역학연구소	Performance verification of blood vessel detection system using near-infrared rays
P-046	진정이	국민대학교	Self-adhesive dry electrode patch using conductive soft composite for convenient long-term Electroencephalogram measurement
P-047	김우진	고려대학교 전자및정보공학과, 인공지능 스마트 융합기술 융합전공	Verification of Neuromodulatory Effects of Non-Invasive Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Based on Resting-State Electroencephalography
P-048	최은미	순천향대학교 바이오메디컬공학과	Effects of transcutaenous auricular vagus nerve stimulation(taVNS) on autonomic control
P-049	이윤성	고려대학교 전자정보공학과, 인공지능 스마트 융합기술 융합전공	Investigation of an Optimal Transcranial Alternating Current Stimulation Method to Improve the Cognitive Function
P-050	최수영	한국기계연구원 대구융합기술연구센터 의료기계 연구실	Development of Smart Diagnosis and Rehabilitation Management platform for wrist musculoskeletal disorders
P-051	김상혁	순천향대학교 의공학과	A Preliminary Study for Diagnosis of Driver Concentration Using Heart Rate Variability
P-052	김수현	울산대학교 의과대학 의공학교실	Optimize camera setup for multi-modal usable monitoring systems in isolated intensive care units
P-053	최현화	울산대학교 의과대학 의공학교실	Generating Chest-lead Electrocardiogram from smartwatch
P-054	김찬일	(주)인셉션랩	The Non-Contact Blood Flow Monitoring System and Algorithm for Biosignal Measurement
P-055	이하람	한양대학교 건축공학과	Psycho-physiological responses according to the changes in the acoustical environment of Korean traditional music hall appear in
P-056	한준희	순천향대학교	A preliminary study on Self-Applied finger Pressure for Blood pressure Measurement using Oscillometric Method
P-057	김동규	순천향대학교 일반대학원 바이오메디컬공학과	A study on the Artery Pressure-Volume Relationship and Vascular Compliance Estimation Method using Oscillometry
P-058	박상돈	한양대학교 디지털 의료융합학과	Combined effect of mechanical massage and imaginary music on stress restoration
P-059	윤희진	순천향대학교 일반대학원 바이오메디컬공학과	Method for measuring pulse transit time using pressure sensor and PPG sensor

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-060	장호민	대구경북과학기술원 전기전자컴퓨터공학과	Research trends on action potential analysis methods for understanding brain signals
P-061	이은주	순천향대학교 일반대학원 바이오메디컬공학과	A Study on Sleep Detection Algorithm Using Ring-Shaped Device
P-062	이지호	건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 BK21 플러스의공학실용기술연구소 바이오메디컬공학과	Detection of obstruction in endotracheal intubation tube using an accelero-meter
P-063	김세빈	가천대학교 전자공학과	A wearable ECG monitoring system for small animal models
P-064	박창규	경북대학교 일반대학원 의용생체공학과	Hybrid implantable fearing aid signal output control system
P-065	김윤철	순천향대학교	Individual blood pressure estimation based on photoplethysmography signal using transfer learning
P-066	김수지	경희대학교 국제캠퍼스	Analyzing Tissue Changes in a Rat Colitis Model Using an Impedance Spectroscopy System
P-067	남호진	한남대학교 기계공학과	Improved machine learning technique for defining diabetic foot dysfunction
P-068	이지홍	광운대학교	Reinforcement Learning Model Structure for Performance Improvement of Blood Pressure Estimation Model
P-069	박지호	대구경북과학기술원	Mimicking human tactile perception space with deep learning-based system
P-070	강영신	광운대학교	A Reconstruction Algorithm Employing Diffusion Model for Generating Multivariate Time Series Biosignals
P-071	류가연	울산대학교 아산융합의학원 의공학전공	Development of photopleyhsmogram based feature for intra- and post-operative pain
P-072	Ari Kurnia-wan Saputra	금오공과대학교	Wearable Health Monitoring Devices using ECG, PPG, and PCG Measurement
P-073	김도훈	계명대학교	Using Difference Data Upload Methods to Evaluate Web Server Load for Continuous Heart Sounds and Pulse Wave Data Storage

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-074	심형석	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공, 의과대학 융합과정 혁신의과학 전공, 서울대학교 병원 핵의학과	Energy estimation method in positron emission tomography detectors composed of multiple scintillators
P-075	김지웅	포항공과대학교 전자전기공학과, IT융합공학과, 기계공학과	Structural, functional, contrast-enhanced tumor analysis with photoacoustic computed tomography (PACT) system using hemispherical ultrasound transducer array
P-076	이슬람 MD 캄눌	경북대학교 의공학연구소	Manganese (II) Complex of 1,4,7-Triazacyclononane-1,4,7- Triacetic Acid (NOTA) as a Hepatobiliary MRI Contrast Agent
P-077	이한솔	경북대학교 의용생체공학과	Changes in brain cognitive areas when chewing two materials of different hardness
P-078	장승주	고려대학교 바이오의공학과, 정밀보건과학 융합전공	Development of an Integrated Ultrasound-Gamma (US-γ) Array Probe for Imaging
P-079	성보경	경북대학교 의용생체공학과	Gadolinium complexes conjugated with polyphenols as MRI theragnostic agents for neuroinflammation
P-080	송다현	서울대학교	Automatic segmentation of paranasal sinus in CT images using deep learning
P-081	김희수	포항공과대학교 IT융합공학과	Room-temperature ITO electrode deposition method for transparent ultrasound transducer
P-082	주혜연	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공, 서울대학교대학원 융합전공 혁신의과학, 서울대학교 의과대학 핵의학과	3D Lensless Radiomicroscope for Charged Particle by Simulation
P-083	백아름	경북대학교 의공학연구소	A newly synthesized polyphenol derivative as a gadolinium MR theragnostic agent with anti-inflammatory and antioxidant effects
P-084	김영건	포항공과대학교 IT융합공학과	Patch-type ultrasound probe for free flap blood flow monitoring
P-085	정지원	성균관대학교	Sparse canonical correlation analysis based feature selection in multi-modal MRI images
P-086	이현종	국립재활원 임상재활연구과	Development of Exercise Counter Technology Using MediaPipe Technology

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-087	양민욱	충북대학교 의용생체공학협동과정, 충북대학교 병원 인공지능센터	A Comparative Study of Left Ventricular Hypertrophy Diagnostic Performance on Electrocardiogram and Vectorcardiogram Using 1D CNN
P-088	김민정	경북대학교대학원 의용생체공학과	A study on the optimal sleeping temperature according to the correlation between external temperature and body temperature
P-089	이주희	가천대학교 길병원 의료기기 R&D센터	3D segmentation and volume estimation of the remnant pancreas in patients who underwent distal pancreatectomy (DP)
P-090	천민영	한양대학교 융합전자공학과	fNIRS-based Computer-Aided Diagnosis of Major Depressive Disorder Using Explainable Artificial Intelligence
P-091	최태민	충남대학교 대학원 의공학 협동과정	Development of Deep Visual SLAM based 3D Map Generation Algorithm for Colonoscopy
P-092	김현희	포항공과대학교 (POSTECH)	Nonlinear pth root spectral magnitude scaling image beamforming for intracardiac echocardiography
P-093	삼파 미스라	포항공과대학교 전기공학과, 창의융합공학과, 기계공학과, 인공지능대학원	Multi-modal deep learning classification of strokes within 6 hours
P-094	정현수	포항공과대학교 인공지능대학원, 전자공학과, 창의융합공학과	Deep learning-based ischemic stroke segmentation from brain T1-weighted MR image
P-095	박춘수	부산대학교 의생명융합공학부	Optimized data augmentation method with GAN for bone marrow edema detection in dual-energy CT
P-096	고형일	경북대학교 의용생체공학과	LSTM Model with Two Branch Modules for Monaural Speech Enhancement
P-097	용권순	한림대학교 정보과학대학 소프트웨어학부 빅데이터학과	Data augmentation method using Cutmix in medical image segmentation
P-098	마블론벡	계명대학교	Vision Health: The Novel Computer Vision Based Continuous Vital Signs Monitoring for Future Mobility Healthcare System
P-099	루마나 페르두시	연세대학교 의공학과	Breaking Barriers in Drug Delivery: The Promise of AI-powered Solution
P-100	김나리	고려대학교 세종캠퍼스 전자및 정보공학과	Development of a Transfer Learning-based Deep Learning Algorithm Using Colorimetric Biosensor Images for Urine Glucose Identification

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-101	최상훈	울산대학교 의과대학 의공학교실	Improving Deep Learning-based Multi-class ECG Classification Model Performance with Limited Medical Dataset
P-102	김근혜	연세대학교 원주의과대학 정밀의학과	Deep learning-based teeth region segmentation in dental images
P-103	박윤성	서울대학교 의과대학 의공학교실, 서울대학교병원 응급의학과	Predicting LVSD in SEPSIS cohort using ECG Image
P-104	신지훈	엑소시스템즈	Convolutional-Neural-Network-based muscle function assessment using stimulated muscle contraction signal
P-105	서경덕	연세대학교 의공학과	Development of Teeth detection and Initial point setting algorithm for Automatic tooth segmentation in 3D Point cloud data
P-106	김남호	포항공과대학교 IT융합공학과	Atrial Fibrillation Detection from Ultra-Short-term Electrocardiograms Using a WavelNet
P-107	김병준	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링	Carotid Blood Volume Classification model for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) Quality Estimation
P-108	김수현	대구가톨릭대학교	Evaluation of Deep Learning Model for Hippocampus Segmentation using Training Data by Age Group
P-109	정다운	한국과학기술연구원 인공지능연구단	Assessment of Parkinson's Disease Using Static Balance Characteristics and Deep Neural Networks
P-110	에르덴바야르	연세대학교 원주의과대학 인공지능빅데이터의학센터	A Development of a Clinical Decision Support System for the Prediction of Depression Using Polysomnographic Phenotypes Based on AI Approaches
P-111	산티카베타바유	한양대학교 건축공학과	Data Augmentation Using Psychoacoustic Parameters with Room Impulse Responses for Human Impulse
P-112	겔란 아야나	국립금오공과대학교	Multistage transfer learning using vision transformers for breast ultrasound images
P-113	오종찬	건양대학교 임상의약학과	Identification of biomarkers for diagnosis of cholangiocarcinoma based on DNA methylation and gene expression profiles using machine learning models
P-114	함석훈	한국과학기술원 기계공학과	Dynamic Feature-based Categorization of Endothelial Cell
P-115	고가연	광운대학교 컴퓨터정보공학부	Non-contact sleep stage classification based on CNN-LSTM model using UWB radar
P-116	하창진	전북대학교 소프트웨어공학과	Development of eXplainable AI-based scalp inspection software

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-117	김채영	인제대학교 디지털항노화헬스케어학과	Development of CNN-based neuron and astrocyte classification models
P-118	류지승	연세대학교 원주의과대학 정밀의학교실	Deep learning-based personalized blood glucose control algorithm for type 1 glycogen storage disease patients
P-119	Semere Asefa Araya	연세대학교	Deep learning-based design of multi-layered chiral metasurface
P-120	배상진	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링, 융합전공 혁신의과학, 의과대학 핵의학과	Improving Generalization Performance of Emission Image Denoising Neural Networks with a Score-based Method
P-121	정진우	부산대학교 기계공학부	Virtual screening with machine learning and relationship between molecular structure and antioxidant activity
P-122	김수정	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링	Dual decoder-based network for automated anatomical structures segmentation on panoramic radiographs
P-123	조은정	서울대학교 재료공학부, 안트레온	Accelerating the Diagnosis of Essential Tremor Using Machine Learning
P-124	양수	서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과	Automatic segmentation of carotid artery calcification on panoramic radiographs using a deep learning framework
P-125	서준석	인제대학교 의용공학과	Artificial Intelligence-based Sleep Bruxism Detection using Temporal Muscle Electromyogram Signals
P-126	이정환	광운대학교 컴퓨터공학과	Complex-valued Neural Networks for Predicting Respiratory rate
P-127	한지용	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링	Diffusion Models-based Synthetic Image-guided Anomaly Detection in Brain MRI images
P-128	설유진	서울대학교 의과대학 핵의학과, 의과대학 혁신의과학과, 바이오엔지니어링 협동과정	Developed Brain MRI Synthesis using Enhanced Denoising Diffusion Probabilistic Models from Brain PET and CT scans

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-129	임상헌	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공	Knowledge Distillation-based CNN for Anatomical Structure Segmentation in CBCT images
P-130	원지환	광운대학교	Human Action Recognition Based on Skeleton Data using a Transformer Model
P-131	김고은	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링	3D Object Detection Network for Robot Control System in LiDAR Point Clouds
P-132	조민정	서울대학교 협동과정 바이오 엔지니어링전공, 혁신의과학과, 의과대학 핵의학과	Generation of multi-tracer PET attenuation using zero-shot learning
P-133	강현영	연세대학교 의공학과	Development of wound data color patch detection algorithm
P-134	김다엘	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공	Label-Free approach for Segmentation of Maxillary Sinus Lesion and Comparison to Supervised learning
P-135	ALI IKHS-ANUL QAULI	금오공과대학교	In-silico Drug Assessment with Consideration of Inter-individual Variability: A Pilot Study
P-136	안재원	광운대학교 컴퓨터공학과	UWB radar based multi-user respiration measurement system
P-137	김준석	세종대학교 지능기전공학부	A Comparative Analysis of ANN2SNN Conversion for ECG Bio Signal Analysis
P-138	이시영	서울대학교 협동과정 바이오 엔지니어링, 융합과정 혁신의과학, 서울대학교병원 핵의학과	Clinical Evaluation of Deep Denoising Filter Applied on Bone Scan
P-139	나인예	성균관대학교 전자전기컴퓨터 공학과	Fusing Multimodal MRI Features guided using Distance Correlation to Predict Overall Survival in Glioma
P-140	이예린	연세대학교 원주의과대학 정밀의학과	Time-series nystagmus classification for diagnostic assistance of benign paroxysmal positional vertigo using deep neural networks

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-141	이재형	울산대학교 아산융합의학원 의공학전공	The Impact of Regularization Techniques on Convolutional Neural Network-based Genomic Study
P-142	카만디타 바린드라	금오공과대학교	Estimation of Systolic and Diastolic Blood Pressure using Convolutional Neural Network on Photoplethysmogram (PPG) and Electrocardiogram (ECG) Signals
P-143	Marcell-inus Aroli	금오공과대학교	CardioSim: GUI based simulator for drug-toxicity evaluation
P-144	박석원	인제대학교 나노융합공학과	A copper nanocluster-based ratiometric fluorescent sensor for detection of tetracycline antibiotics
P-145	손민형	인제대학교 나노융합공학과	Carbon Quantum Dot/Polypyrrole Nanoparticles/Doxorubicin Complex for Cancer Bioimaging and Dual PTT/Chemotherapy
P-146	임소희	인제대학교 나노융합공학과	Fabrication of Nitrogen-doped Carbon Quantum Dots-embedded films for improvement of thermal stability and tensile strength
P-147	김영무	인천재능대학교 인공지능바이오 연구소	Flow characteristics of microparticles using xanthan gum solution in co-flow microfluidic system
P-148	추승희	인천대학교 생명공학부 나노바이오전공	Acousto-microfluidics for clinical diagnosis of platelet-derived microparticles
P-149	조수진	부산대학교 기계공학부	Conductive 3D microenvironment for the development of BRB-on-a-chip
P-150	이수미	부산대학교 기계공학부	Studying correlations between design parameters of porous membranes for organs-on-chips
P-151	상민규	연세대학교 전기전자공학과	Fluorescent based Biodegradable Microneedle Sensor Array for Tether-free Continuous Glucose Monitoring with Smartphone Application
P-152	정효기	고려대학교 바이오의공학부, 4단계 BK21 정밀보건과학융합 교육연구단	Biomimetically engineered amyloid-shelled gold nanocomplexes based rapid and high-throughput drug screening platform
P-153	강성웅	경희대학교 일반대학원 생체의과학 협동과정	Analysis of salivary H2S utilizing a microplate cover based colorimetric assay
P-154	김근대	경희대학교 일반대학원 생체의과학 협동과정	Development of a centrifugation-free microbial isolation and DNA extraction method

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-155	백다윗	고려대학교 정밀보건과학 교육연구단, 바이오의공학	DNA oligonucleotide microarray synthesis using photolabile monomer
P-156	민경준	연세대학교	Detection of Antibiotics inside a micro-fluidic device based on dielectrophoretic surface charge analyzer
P-157	조석우	4단계 BK21 정밀 보건과학융합교육 연구단, 고려대학교 바이오의공학부	Ink-jet based picoliter dispenser for DNA microarray fabrication
P-158	박채원	고려대학교 정밀보건과학 융합전공, 바이오 의공학과	Indexing of Spatial Information for Spatial Transcriptomics Using Microfluidic Channels
P-159	변경민	경희대학교	Fabrication and characterization of silk optical fiber sensor based on surface-enhanced Raman spectroscopy
P-160	한재훈	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공	Microneedle Sensor Coated with Composites of Phenylboronic Acid-containing Polymer for Nonenzymatic Glucose Measurement
P-161	심상민	연세대학교	A Comparative Study of the Suitability of Nanoring and Nanodisk for Sensor
P-162	신해원	고려대학교 정밀보건과학융합 전공, 바이오 의공학과	In situ synthesis of DNA arrays on spatially pre-defined glass surface
P-163	조성윤	고려대학교 바이오의공학과, 정밀보건과학융합 전공	Design of a direct-write DNA array synthesis system using a digital mask technology with a light emitting array
P-164	임준현	고려대학교 KU-KIST 융합대학원 나노융합전공	Stretchable Biodegradable Shape Memory Polymer (SMP) as a Substrate Materials for Stretchable Electronics
P-165	서민규	4단계 BK21 정밀 보건과학융합교육 연구단, 고려대학교 정밀보건과 학융합전공	Diffusion-based exosome separation accelerated by an electric field with nanometer-scale silicon nitride membrane
P-166	임세린	연세대학교 전기전자공학부	Soft, Fully-implantable Artificial Skin Electronics for Restoration of Nerve Function

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-167	최지은	한국과학기술원	Long-term in vivo imaging of tubular function and DHA crystal formation in a CKD mouse model
P-168	김동천	고려대학교 바이오의공학과, BK21 정밀보건과학융합교육연구단	Wrist vascular imaging using non contact near infrared spectroscopy
P-169	박기현	건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT 융합공학부 바이오메디컬공학과	Generation of laser plasma using a 1-Watt semiconductor laser
P-170	레 트란 닷	인공지능융합학과 전남대학교	Multispectral photoacoustic microscopy with a wavelength tunable Ti:Sapphire laser
P-171	이우진	한국과학기술원 기계공학과	Development of deep learning-based processing exploiting raw interference fringe to enhance optical coherence tomography
P-172	황진환	한국과학기술원 기계공학과	Development of weakly-supervised deep learning network detecting lipid from spectroscopic optical coherence tomography
P-173	조영은	한국과학기술원 기계공학과	Reducing multipath artifacts of double-clad fiber in multimodal optical coherence tomography
P-174	이영주	광주과학기술원	Identifying Counterfeit Beef using Diffuse Reflectance Spectroscopy and Deep Spectral Network
P-175	이언진	국립금오공과대학교 메디컬IT 융합공학과	Exploring a Photodynamic Therapy System Using Light-Emitting Diodes and 3D Printing Technology
P-176	뉴엔 티 반	전남대학교 인공지능융합학과	Deep learning speckle variance optical coherence tomography based on generative adversarial networks (GANs)
P-177	김형범	단국대학교 의과대학 의공학교실	Implementation of tissue necrosis prediction algorithm based on SFDI and LSI combined with generative adversarial network
P-178	Stephani Edwina Lucia	KAIST 의과학대학원, KI 헬스사이언스연구소 (KIHST)	In vivo longitudinal visualization of pancreatic ductal adenocarcinoma tumor microenvironment
P-179	장종문	한국재료연구원 기능세라믹연구실	Development of 3D cochlear implant electrode array for steroid delivery to preserve residual hearing
P-180	서희승	성균관대학교 글로벌바이오메디컬공학과	Development of Multifunctional Cationic Polysaccharide Hydrogels for Inhibition of Postoperative Tumor Recurrence and Metastasis
P-181	신옥	고려대학교 구로병원	Nanofilm composed of copper, silver and hydroxyapatite exhibits anti-viral activities against human respiratory viruses

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-182	김민지	서울대학교 공과대학 바이어 엔지니어링	Hydrogel dressing for treatment of chronic wound with catalase-like activity
P-183	최주완	한양대학교 융합전자공학과	LED projection photolithography process for micro patterning on silk protein flims
P-184	민창희	서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소	Iontophoretic Delivery of Latanoprost-loaded PLGA Nanoparticles to the Eye with Skin-attached Electrode
P-185	김송희	서울아산병원 의공학연구소, 소화기내과	Irreversible Electroporation using Chemically Polished Self-expandable Electrode for Treatment of Endobiliary Tumors
P-186	조혜연	연세대학교 의공학과	Development of Docetaxel-Loaded Silk Fibroin microparticles for Lung Cancer Treatment
P-187	박상효	연세대학교 의공학과	Discoidal Polymeric Particles loaded with Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis
P-188	장휘진	연세대학교 의공학과	Development of biodegradable non-spherical targeting drug carriers for effective treatment of pulmonary embolism
P-189	황윤호	연세대학교 의공학부	Evaluation of Cosmetic Transdermal Absorption by Plasma and Sonophoresis Using a Skin Mimicking Phantom
P-190	최성근	서울대학교	An implantable wireless device for enhancement of anticancer efficacy
P-191	오창화	삼성서울병원 의공학연구센터, 성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과	Biocompatibility testing for the electrode components implanted in rat spinal cord
P-192	유찬영	연세대학교 미래캠퍼스 의공학부	Changes in fluorescence intensity of fluorescent silkworm cocoons for degumming conditions
P-193	네티오퐁 에지키엘 에드워드	연세대학교 의공학과	Influence of processing parameters on the fluorescence intensity silk cocoons: A combined experimental and molecular dynamics study
P-194	이주오	국립순천대학교	Development of biocompatible titanium-based implant Embedded with Equine Bone using 3D printing technology
P-195	고관진	고려대학교 KU-KIST 융합대학원	Highly-stretchable, Biodegradable Elastomer-based Suture-free Cardiac Jacket for Heart Diseases
P-196	이유경	연세대학교 의공학과	Treatment Effects of Microbubbles on Brain Tumor Cell

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-197	홍유경	가천대학교 융합의과학과	Development and clinical verification of polymeric surgical ligation clip with high uniformity of ligation force
P-198	김위	아주대학교 의용공학과, 주식회사 스태프 프로젝트 개방연구소	Degradable Artificial Organ Scaffold by Using FDM 3D Printer
P-199	코스틱 에밀리아	전북대학교 대학원 헬스케어 공학과	Gait parameters' correlation with K-MoCA score in older adults
P-200	박찬훈	서울대학교 대학원 협동과정 바이오엔지니어링	Computational Fluid Dynamics based Analysis of Flow Dynamics in Peristaltic Pump Systems Considering the Movement of Rollers
P-201	dila naz bozkaya	한국과학기술원	Impact of Matrigel Composition on the Formation of Breast Cancer Spheroids
P-202	곽기영	전북대학교 공과대학 바이오 메디컬공학부	The Exploration of Coefficient of Variation for Level-Walking for Screening Elderly with Diminished Cognitive Function using PLS-DA
P-203	Marwa Bekhet	한국과학기술원 기계공학과	Effects of Tumor Microenvironment Stiffness on Heterogeneity of Cancer-Associated Fibroblasts in Breast Tumor
P-204	지영수	건양대학교 의공학과	Comparison of Hook Plate Stresses Based on Geometry Variables Using Finite Element Analysis (FEA)
P-205	장윤성	건양대학교 의공학과	Development of Deep Learning Model for Behavior Classification Based on EEG in Dynamic Walking Environments
P-206	김정실	경북대학교	Changes in the Microstructure and Mechanical Properties of Femur and Tibia in Type 2 Diabetic Mice
P-207	고대환	동국대학교 의료기기 규제과학과	A Study on the Structural Analysis Modeling Tuning Parameters for Developing an Efficient Physical Simulation Model of Spinal Internal Fixation System
P-208	김연경	동국대학교 의료기기 규제과학과	Comparison of Stability of FNS and CCS for Fracture Fixation in Pauwels Type III Femoral Neck Fractures
P-209	유진희	포항공과대학교 시스템생명공학부	Non-invasive manipulation of red blood cells using acoustic tweezers
P-210	이신영	전북대학교 대학원 헬스케어공학과	Functions of Gait, Olfaction, and Hearing in regard to K-MoCA Memory Index Score in a Cohort of Older Adults
P-211	김희균	전북대학교 대학원 헬스케어공학과	Sit-to-stand kinematics & kinetics in accordance with local vibration stimulation for functional assistance
P-212	세씰리아	충남대학교 의대학 의공학과	A Rule-Based Mobile Application for the Screening of Vestibular Disorders: A Pilot Study

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-213	김지원	서울아산병원 의공학연구소, 소화기내과	Repeated Photodynamic Therapy Using Chlorin e6-embedded Intragastric Satiety-inducing Device to Maintain Therapeutic Effects on Obesity
P-214	신주환	서울아산병원 의공학연구소	Validation of irreversible electroporation (IRE) catheter and pulse generator through TTC staining
P-215	권주원	전북대학교 바이오메디컬공학부	Exploratory Data Analysis and visualization for TPN prescription
P-216	유창영	강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과	Hemodynamic Evaluation of Counter pulsation Control in pulsatile ECMO Pump
P-217	서보민	연세대학교 의공학과	Basic research on the development of an embedded system for hyperbaric oxygen chamber based on IoT
P-218	안진수	건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 BK21플러스의공학실용기술연구소 바이오메디컬공학과	Ablation size of pig bile duct phantom with different electrical waveform
P-219	김현호	연세대학교 의공학부	The Impact of Myelin Integrity on Cognitive and Functional Recovery in Patients with Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study
P-220	안흐니바야르 바트델게르	창원대학교 문화융합기술협동과정	The investigation of smart Bolaamphiphilic materials for medical applications
P-221	김현구	고려대학교 구로병원	Exosome-GCC2 for the Early Diagnosis of Lung Adenocarcinoma: A Multicenter Trial
P-222	김준영	연세대학교 소프트웨어디지털헬스케어융합대학 의공학부, 의료전자기시스템연구실	Evaluation of cytotoxicity and inhibition of NF-κB expression following PEMF stimulation in inflammatory response of HaCaT cells induced by TNF-α/IFN-γ
P-223	김소진	상지대학교	Study for inflammatory activity of immune cells using pulsed magnetic fields
P-224	김현진	식품의약품안전평가원	Effect of moisture on setting time of dental paste-type mineral trioxide aggregate (MTA) cement
P-225	김수혁	순천향대학교 의공학과	Development of adjustable-waveform stimulator for neuromodulation

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-226	류승엽	가천대학교 나노과학기술융합학과, 길병원 의과대학 의공학교실 (의료기기 R&D 센터)	Reducing beam diffusion distance and system size for hologram systems with medical imaging
P-227	신동호	경북대학교 의공학연구소	Vibration transducer for implantable bone conduction hearing aid
P-228	장현우	강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과	Pulse Classification and Co-pulsation Determination of Cardiac Model and Pulsatile ECMO using Deep Neural Networks
P-229	김현구	고려대학교 구로병원 흉부외과, 의과대학	Real-Time Visualization of Lung Cancer and Intersegmental Plane Simultaneously using Indocyanine Green Fluorescence Images during Segmentectomy
P-230	정지명	강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과	Evaluation of Pulse Magnetic Field Positioning System for Corneal Endothelial Cell Transplantation
P-231	주윤하	서울대병원 응급의학과	Application of biomedical engineering in emergency medicine: Real-time CO2 Sensing Stylet Assisted Intubation
P-232	박유빈	서울아산병원 의공학연구소	Endobiliary radiofrequency ablation with bipolar self-expandable electrode for unresectable malignant biliary obstruction
P-233	김동선	경북대학교 의용생체공학과, 대구경북첨단의료산업진흥재단 전임상센터	Development of MRI contrast agent targeting metastatic cancer
P-234	왕창원	서울아산병원 의공학연구소	Analysis of psychiatric inpatients' abnormal behavior prior to self-harm or harm to others through nursing diary records
P-235	류대성	서울아산병원 의공학연구소	Efficacy of Knitted Closed-cell Self-expandable Metallic Stent in the Porcine Iliac Artery
P-236	박창순	연세대학교 SWDH융합대학 의공학과 의료전자기시스템 연구실	Design and evaluation of constant current power-based pulsed electromagnetic field(PEMF) stimulator
P-237	최준희	서울대학교대학원 협동과정 바이오엔지니어링 전공, 융합전공 혁신의과학, 서울대학교병원 의생명연구원 혁신의료기술연구소	A Road Map for Comprehensive Approach to Quality Management, Risk Management and Usability Engineering Process in Medical Device Development

발표순서	성 명	소 속	초록제목
P-238	정제윤	서울대학교병원 융합의학과	Covid-19 Ag Test Kit Package Design Proposal through Usability Test and Design Analysis
P-239	오지은	창원대학교 문화융합기술협동과정	A Study on the Improvement of Safety of Medical Devices for New Pedestrian Assistance Devices
P-240	이태희	식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의료기기연구과	A comparative study on the safety and performance evaluation standards of peritoneal dialysis devices
P-241	김종엽	성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과, 삼성서울병원 미래의학연구원 AI연구센터	Guideline development of heuristic usability evaluation on medical AI S/W
P-242	전인경	서울대학교병원 의생명연구원 혁신의료기술연구소	Flow Chart for How to Apply Usability Engineering in Medical Devices with Design Modification
P-243	한반석	서울대학교병원 의생명연구원 혁신의료기술연구소	Proposal on Application of Usability Evaluation Methods According to the Stages of Medical Device Development
P-244	황상현	창원대학교 메카융합공학과	A Study on the Stability and Performance Test of Skin Tissue Necrosis Prevention Medical Device Using Phototherapy
P-245	류예나	서울대학교병원 융합의학과, 사용적합성평가실	Exploring the possibility of use errors in medication infusion pumps
P-246	노소연	건양대학교 의공학과	Restructuring and template development of usability formative assessment plans and reports to improve reliability
P-247	김채원	가천대학교 융합의과학과	A Study on the Advanced-PCA Analysis to derive the Tasks of Medical Device Usability Test

- **포스터 제작 크기** : 약 90cm(가로)X120cm(세로) (A0세로 사이즈)
- **포스터 부착 장소 :** 행사장 1층 로비 (대구경북첨단의료산업진흥재단 본부동 1층 로비)
- **부착 시간 :** 2023년 5월 12일(금) 10시 이전에 부착을 완료해 주시기 바랍니다.
- **탈착 시간 :** 2023년 5월 13일(토) 12시 이전에 탈착해 주시기 바랍니다.
- **포스터 심사 시간 :** 2023년 5월 12일(금) 15시 30분~16시

(* 포스터 발표자께서는 포스터 심사 시간에 가급적 자리를 지켜주시기 바랍니다)

기조강연 I

5월 12일 (금) **대강당 12:30~13:20**

김희찬 교수 서울대학교병원

Past, present, and future of the biomedical engineering – A pioneer of successful start-ups through the right technology convergence



김희찬 / Hee Chan Kim
교수 / professor
서울대학교 의과대학 /
Seoul National University College of Medicine
의공학교실 및 의료기기산업학과 / Departments of Biomedical Engineering and Medical Device Development

의공학의 과거, 현재, 그리고 미래 : 바른 융합을 통한 성공적 창업의 pioneer

Past, present, and future of the Biomedical Engineering - A pioneer of successful start-ups through the right technology convergence

Abstract

의공학은 의생명과학 분야의 미해결 문제에 대한 공학적 해결책을 제시하고, 주어진 환경에 최적화된 생체 시스템의 생명현상 원리를 공학적 문제해결에 응용하는 전형적인 다학제간 융합학문이다. 20 세기 자연과학의 눈부신 발전에 힘입어 다양한 공학적 산물들이 임상의학에 적용되면서 그 동안 불가능했던 질병들에 대한 효과적인 진단과 치료가 가능해졌는데 이를 통해 의공학의 학문적 기틀이 확립되었다고 볼 수 있다. 이후 21 세기에 들어서면서 특별히 정보통신 분야 기술발전이 생물학 분야에 접목되면서 생명현상에 대한 정확한 이해를 제공할 수 있는 공학적 도구가 제시되었는데 이를 통해 기존에 관심 대상이었던 임상의학뿐 아니라 기초 생물학 분야에까지 적용될 수 있는 생체공학 또는 Bioengineering 이라는 좀 더 확장된 개념의 의공학이 자리를 잡게 되었다. 이와 같은 의공학 분야의 발 빠른 성장은 단순한 학문적 관심영역의 확대에 국한된 것이 아니고, 약이나 의료기기, 생물학적제제와 같은 거대시장을 목표로 하는 기업들의 이해와 연결된 결과라고 볼 수 있다. 인류가 추구하는 '무병장수의 건강한 사회 실현'의 꿈이 사라지지 않는 한, "임상의학을 중심으로 생물학관련 전 분야를 대상으로 하는 공학적 이론과 기술의 적용"이라는 의공학의 핵심 가치는 앞으로 더욱 더 강하게 빛을 발하게 될 것이다.

1979 년 우리 '대한의용생체공학회'의 설립과 함께 주요대학과 대학병원에서 의공학 관련 학과와 조직이 만들어지면서 태동된 국내 의공학은 지난 40 여년 동안 이렇게 급변하는 학문적 기술적 환경 속에서 나름대로의 역할을 잘 감당하여 왔으며 이제는 우리 학문 후속세대들이 새로운 발전을 위한 모멘텀을 만들어야 하는 중요한 시점에 있다.

본 강연에서는 의공학 학문적 정체성과 함께 그동안 근대적 의료시스템의 확립에 기여한 업적들을 돌아보고, 최근 융합기술, 4 차산업혁명기술, 신산업 선도를 위한 창업 이라는 새로운 환경 변화의 한복판에 있는 현재의 상황을 분석함으로써, 앞으로 다가올 미래에 의공학 분야의 변화를 예측하고 대비할 수 있는 단초를 제공하고자 한다.

Biomedical engineering is a typical multidisciplinary convergence study that presents engineering solutions to unsolved problems in the field of medical and life sciences and applies the life phenomenon principle of biological systems optimized for a given environment to engineering problem solving. Thanks to the remarkable scientific discoveries and engineering

technologies in the 20th century, various engineering products have been applied to clinical medicine, enabling effective diagnosis and treatment of diseases that have not been possible, through which the academic foundation of the Biomedical Engineering has been established. Entering the 21st century, remarkable advances in information and communication technologies have been incorporated into biological researches, and engineering tools have been proposed to provide an accurate understanding of life phenomena, which expanded the boundary of conventional Biomedical Engineering with the name of Bioengineering.

Such rapid growth in the field of Biomedical Engineering is not limited to the expansion of academic interests, but is closely related to the interests of companies targeting large markets such as drugs, medical devices, and biological products. Unless mankind's dream of "realizing a healthy society of disease-free longevity" disappears, the core value of the Biomedical Engineering, that is "application of engineering principles and technologies to all fields related to biology centered on clinical medicine," will shine even stronger in the future.

With the establishment of the Korean Society of Medical Biological Engineering in 1979, many biomedical engineering departments and organizations were established in major universities and university hospitals in Korea, and domestic Biomedical Engineering has played its role well over the past 40 years.

This lecture examines the achievements of Biomedical Engineering that have contributed to the establishment of a modern medical system along with its academic identity, and analyzes the current situation in the midst of current environmental changes such as boom of technology convergence, fourth industrial revolution technology, and start-ups in medical device.

Brief Biosketch
서울대학교 의과대학 의공학교실 및 서울대학교병원 의공학과 교수
서울대학교병원 지식재산관리실장
한국공학한림원 바이오메디컬분과 정회원
Professor, Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine and Seoul National University Hospital
Director, Technology Licensing Office, Seoul National University Hospital
Full Member, Division of Biomedical Engineering, the National Academy of Engineering of Korea

기조강연 II

5월 13일 (토) **대강당 09:00~09:50**

김법민 교수 범부처의료기기사업단장 (고려대학교)

Practical issues for successful medical devices R&D?



김법민 / Kim, Beop-Min
교수 / Professor
고려대학교 / Korea University
범부처전주기의료기기연구개발사업단 /
Korea Medical Device Development Fund(KMDF)

의료기기 R&D, 어떻게 할 것인가?
Practical Issues for Successful Medical Devices R&D?

Abstract
새롭고 혁신적인 의료기기를 만들기 위해 수많은 의공학 기술들이 개발되고 있다. 하지만 의료기기 산업의 특성상 새로운 기술이 임상현장에서 쓰이기 위해서는 기술의 우수성 외 넘어서야 할 많은 장벽이 존재한다. 보수적인 임상현장, 후발주자로서 증명해 내야하는 새로운 기술의 안전성, 유효성 및 비용효과성, 난해한 규제 이슈 등을 극복해야만 비로소 시작점에 설 수 있다. 결과적으로 의료기기는 연구개발 단계부터 이러한 특성을 충분히 고려하지 않으면 성공적인 결과물을 내기 어렵다. 본 발표를 통해 의료기기의 산업적 특성, 규제와 관련된 정부 및 국제사회의 움직임, 그리고 이를 극복하기 위한 범부처의료기기 사업단의 지원 전략을 소개한다.

Brief Biosketch
Beop-Min Kim is a professor in the School of Biomedical Engineering, Korea University, Seoul, Korea. Prof. Kim is also the CEO of the Korea Medical Device Development Fund (KMDF) which has been established by four government ministries to support R&D for the domestic medical devices industry with the budget of US$ 1 billion during the period of 2020 - 2025. He is an active member of various government committees operated by the Ministry of Health and Welfare, and the Ministry of Food and Drug Safety.
Prof. Kim received the B.S. degree in mechanical engineering from Korea University, Seoul, Korea, in 1989, and the M.S. and Ph.D. degrees in bioengineering from Texas A&M University, College Station, in 1991 and 1996, respectively. He was a pre-doctoral fellow with the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston from 1993 to 1996. From 1996 to 2001, he was with the Medical Technology Program, Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, CA, where he was the staff scientist. From 2001 to 2009, he was an assistant/associate professor with the Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea, where he was also the department head and the director of the Institute of Advanced Biomedical Engineering.

Tutorial 1

좌장 : 조성보 교수 가천대학교

5월 11일 (목) **국제회의II 13:00~13:50**

천홍구 교수 고려대학교

Introduction to biomedical signal processing



천홍구 / Honggu CHun
교수 / Professor
고려대학교 바이오의공학부 /
Dept. of Biomedical Engineering at Korea University

의학자 및 비전공자를 위한 생체신호처리 소개
Introduction to biomedical signal processing

Abstract
This tutorial provides an introduction to the basic concepts of biomedical signal processing. This will be provided through simple language and intuitive examples based on visualization rather than complex formulas so that medical doctors and non-engineers can easily understand.
Specifically, we will cover the following topics: 1) Fourier transform that deals with the relationship between signals in the time domain and signals in the frequency domain, 2) Impulse response and transfer function, 3) Filtering, 4) Sampling for digitization of analog signals.
In addition, electrocardiogram signal processing and blood pressure signal processing will be introduced as simple examples of how these principles are applied in biomedical signal analysis.
Through this tutorial, I hope you will learn the basic concepts and limitations of signal processing and find clues to overcome the unmet needs of biomedical engineering.

Brief Biosketch
Research interests: DNA data storage, DNA synthesis, Exosome separation, Spatial transcriptomics, Instrumentation
Lab homepage: http://dpeg.korea.ac.kr

Mar.2011 – Current: Dept of Biomedical Engineering, Korea University
Apr.2010 – Feb.2011: Advanced Institutes of Convergence Technology, Seoul National University
Oct.2006 – Mar.2010: Dept of Chemistry, University of North Carolina at Chapel Hill

Tutorial 2

좌장 : 조성보 교수 가천대학교

5월 11일 (목) **국제회의II 14:00~14:50**

김태 교수 광주과학기술원

ChatGPT for scientific writing



김태 / Tae Kim
부교수 / Associate Professor
광주과학기술원 / GIST

과학 글쓰기에서의 ChatGPT 활용
ChatGPT for Scientific Writing

Abstract
ChatGPT, a state-of-the-art large language model developed by OpenAI, has garnered significant attention for its ability to understand and generate human-like text. By employing advanced natural language processing techniques, ChatGPT shows promise in various applications, including scientific writing. Incorporating ChatGPT into the scientific writing process presents both opportunities and challenges, which necessitates careful consideration of several factors.To properly utilize ChatGPT, it is crucial to understand its capabilities, limitations, and potential applications in scientific writing. Efficient literature searches, retrieval, and avoidance of fabricated references can be achieved by meticulous prompt engineering. The model can also be employed to brainstorm novel ideas, structure research questions, and organize manuscript outlines. By providing suggestions for sentence structure, clarity, and coherence, ChatGPT can facilitate the drafting process.Refining manuscripts is another area where ChatGPT can contribute positively. Through grammar checks, editing suggestions, and polishing language, the model can help improve the overall quality of scientific writing. However, it is essential to acknowledge the potential risks and limitations associated with using ChatGPT. The importance of respecting intellectual property, addressing potential plagiarism issues, and adhering to ethical guidelines must be emphasized. In conclusion, the proper use of ChatGPT in scientific writing can lead to enhanced efficiency, creativity, and quality of work. A thorough understanding of the model's capabilities, potential risks, and ethical considerations is key to ensuring its effective and responsible application in the field of scientific writing.

Brief Biosketch

경력
- 경희의대 학사, 석사, 박사 학위 취득
- 경희의료원 정신건강의학과 전공의
- 정신과전문의, 수면의학 세부전공
- 하버드의대 박사후과정 및 강사
- 분당서울대병원 수면의학 전임의
- 강동경희대병원 정신건강의학과 임상조교수
- 현 GIST 의생명공학과 부교수

연구분야
- 수면-각성 조절 기전
- 알츠하이머병
- 자폐증
- 감마파 동기화
- 뉴로모듈레이션(음파, 초음파, tDCS, PBM)

학회활동
- 대한수면학회
- 대한생물정신의학회
- 한국뇌신경과학회

Tutorial 3

좌장 : 조성보 교수 가천대학교

5월 11일 (목) **국제회의II 15:30~16:20**

김정훈 박사 한국산업기술시험원

The development planning and strategies for AI medical device clearance



김정훈 / Jeonghun Kim
선임연구원 / Senior Engineer
한국산업기술시험원 / Korea Testing Laboratory

인공지능 의료기기 허가 심사를 위한 제품 기획 및 개발 전략
The development planning and strategies for AI medical device clearance

Abstract
2010 년 초 딥러닝(인공지능)이 대두되기 시작하고, 컴퓨팅 속도가 끊임없이 진화를 거듭하면서, 의료영역에도 많은 방법론이 개발되고 적용되었습니다. 실제로 많은 논문을 통해 기존의 방법론을 뛰어넘는 결과를 나타내는 보고들이 이어졌으며, 각 학회에서는 챌린지까지 열면서 딥러닝의 결과를 홍보하고 있습니다.
연구자 입장에서는 논문으로 출판되고 실적으로 기록되는 것이 최종 단계의 일이지만, 시장에 나아가기 위해서는 지금부터 시작이라고 할 수 있습니다. 의료기기로써의 제품이 완성되려면 GMP 부터 품목등록까지 많은 과정이 있습니다.
본 튜토리얼 에서는 연구자 또는 연구자를 꿈꾸는 학생들이 시장 진출을 위한 제품 개발측면에서 알아야 할 지식과 유의해야 사항들에 대해서 설명하고자 합니다.

Brief Biosketch
공학박사 : 바이오융합공학
경력 : (現)한국산업기술시험원
논문 : 제 1 저자 및 공동저자 총 12 편(주제: 치매, 뇌영상, MRI, 기계학습 등)
특허 출원 및 등록: (국내)등록 4 건, (국내)출원 6 건, (국외)출원 2 건
기타: 기술문서 심사원

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

Tutorial 4

좌장 : 조성보 교수 가천대학교

5월 11일 (목) **국제회의II 16:30~17:20**

박소연 박사 네이버헬스케어

Digital healthcare 2023



박소연 / So Yeon Park
네이버 헬스케어 연구소 / Naver Healthcare Lab
네이버 케어 / Naver Care

디지털 헬스케어 2023
Digital Healthcare 2023

Abstract
전세계적으로 디지털 헬스케어가 각광받고 있는 가운데, 이번 튜토리얼에서는 국내외 다양한 사례를 통해 디지털 헬스케어 솔루션 및 업체들을 간단히 정리하여 소개하고자 합니다. 네이버 부속의원인 네이버케어 및 네이버 헬스케어 연구소에서도 디지털 헬스케어에 대한 다양한 고민을 하고 있는 바, 현재 네이버의 기술과 네이버 케어 의료진의 협업을 통해 만들어진 솔루션이 사내병원에서 어떻게 사용되고 있는지, 보다 자세히 설명드리도록 하겠습니다.

Brief Biosketch
네이버케어 건강증진센터장/내과 전문의 (현재)
/Leader of health promotion center in Naver Care/Internist
신촌 세브란스 VIP 건강증진센터 임상교수(2016~2021)
/Clinical professor of Executive Healthcare clinic in Severance hospital

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

생체역학
Biomechanics

좌장 : 태기식 교수 건양대학교, **권보미 교수** 세종대학교

5월 12일 (금) **국제회의I 09:30~11:30**

신현정 교수 KAIST
Unraveling the complexities in cellular clusters

김동휘 교수 고려대학교
Biophysical interpretation of nuclear deformation

이치승 교수 부산대학교
Towards in silico medicine and In silico clinical trials – living heart modeling and simulation

경슬기 교수 한남대학교
Joint movement estimation using EMG signals

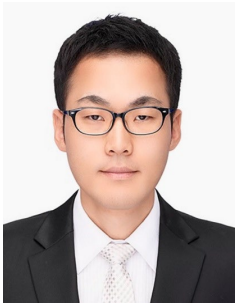


신현정 / JENNIFER SHIN
교수 / PROFESSOR
한국과학기술원 / KAIST
기계공학과 / DEPARTMENT OF MECHANICAL ENGINEERING

세포 군집의 세포역학적 이해
Unraveling the complexities in cellular clusters

Abstract
The mechanical properties of cell clusters have recently emerged as a promising area of study for understanding tissue-level functions and evaluating cellular states. Collective cell migration plays a pivotal role in wound healing and cancer cell metastasis initiation, while intercellular force organization is necessary for morphogenesis. Consequently, accurately quantifying cellular dynamics is a critical step in utilizing the mechanical behavior of cells for biological research. Despite various proposed methods for quantifying cell mechanical traits, additional studies are needed to explore their utilization in diverse physiological events. In our study, we employed quantification tools such as traction force microscopy (TFM) and monolayer stress microscopy (MSM) to effectively capture diverse cellular state changes. We focused on the unjamming transition (UJT) phase during epithelial monolayer expansion and successfully identified the spatiotemporal transition point by correlating cell mechanical behaviors. Moreover, we proposed a novel approach to differentiate the interface between heterotypic cell types by analyzing mechanical trait changes during heterotypic collisions.

Brief Biosketch
Dr. Jennifer H. Shin is a Professor of Mechanical Engineering at the Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST). She earned her B.S. (1998), M.S. (2000), and Ph.D. (2004) in Mechanical Engineering from MIT. Her research focuses on the promising interdisciplinary field of mechanobiology, striving to uncover connections between pathophysiological responses and cellular-level physical stresses through quantitative experimentation and analysis. Dr. Shin has actively served on the boards of seven academic societies in mechanical and biomedical engineering in Korea and has been an organizing committee member for numerous international conferences. Since 2019, she has been the Affiliated Societies Officer on the Executive Council of the International Society of Biomechanics (ISB). Dr. Shin has received multiple teaching excellence awards at both the departmental and institutional levels, showcasing her commitment to student learning and growth.



김동휘 / Kim, Dong-Hwee
교수 / Associate Professor
대학교 / Korea University

세포핵 변형의 생물물리학적 해석
Biophysical interpretation of nuclear deformation

Abstract
Alterations in nuclear morphology are closely associated with essential cell functions, such as cell motility and polarization, and correlate with a wide range of human diseases, including cancer, muscular dystrophy, dilated cardiomyopathy and progeria. However, the mechanics and forces that shape the nucleus are not well understood. Accumulating evidence suggests that the three-dimensional organization of the nucleus regulates gene expression through lamina-chromosome interactions. The nuclear lamina is a thin filamentous meshwork that provides mechanical support to the nucleus and regulates essential cellular processes such as DNA replication, chromatin organization, cell division, and differentiation. Conventional microscopy has long suggested that the nuclear lamina is composed of structurally different intermediate filamentous lamin proteins and nuclear lamin-associated membrane proteins that together form a thin shell largely confined to a narrow region underneath the nuclear envelope. However, close comparison of confocal sections along the vertical axis of the nucleus indicates that the major lamin protein lamin A/C is dominantly localized at the apical and lateral surfaces of the nucleus, and largely absent from its basal section. Here we show that both A-type lamins and transcriptionally active chromatins are vertically polarized by the tension exercised by the perinuclear actin cap that is composed of highly contractile actomyosin fibers organized at the apical surface of the nucleus. Furthermore, we first demonstrate that the nucleus undergoes a large volumetric reduction accompanied by a morphological transition from an almost smooth to a heavily folded surface. Our results show that physical and chemical properties of the extracellular microenvironment directly influence nuclear morphology and suggest that there is a direct link between the environment and gene regulation. These findings broaden our understanding of 3D nuclear architecture and provide new prospects in laminopathies and cellular mechanotransduction.

Brief Biosketch
1999~2005: BS. 고려대학교 화공생명공학과
2005~2007: MS. KAIST 생명화학공학과
2008~2013: PhD. Johns Hopkins University, Chemical and Biomolecular Engineering
2013~2014: Postdoc. Johns Hopkins Institute for Nanobiotechnology
2014~2015: Postdoc. Harvard University, Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering
2015~2019: 고려대학교 KU-KIST 융합대학원, 조교수
2019~present: 고려대학교 KU-KIST 융합대학원, 공과대학 융합에너지공학과 , 부교수



이치승 / Chiseung Lee
부교수 / Associate Professor
부산대학교 / Pusan National University
부산대학교병원 / Pusan National University Hospital

인실리코 의료와 인실리코 임상시험을 향하여 - 리빙 하트 모델링 및 시뮬레이션
Towards In Silico Medicine and In Silico Clinical Trials - Living Heart Modeling and Simulation

Abstract
For a decade, thanks to the rapid growth of computing power, computer modeling and simulation techniques are being widely adopted in science and engineering fields such as medicine, pharmacy, and biology. As an example, the US FDA (Food and Drug Administration) and EMA (European Medicines Agency) are recently establishing a platform that evaluates the efficacy and safety of medical devices/pharmaceuticals through human digital twins, that is, in silico medicine/clinical trial platform. In this lecture, one of the in silico medicine/clinical trial platforms, “Living Heart Human Model” will be introduced.

Brief Biosketch
<이력>
- 2013~2014: 현대중공업 중앙기술원 선임연구원 (Senior Researcher, Corporate Technology Institute, Hyundai Heavy Industries, Co., Ltd.)
- 2014~2016: 부산대학교 공과대학 연구교수 (Research Professor, School of Engineering, Pusan National University)
- 2016~현재: 부산대학교 의과대학 의공학교실 교수, 부산대학교병원 생체역학 및 생체재료연구소 소장 (Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Pusan National University, and Director, Biomechanics and Biomaterials Lab., Pusan National University Hospital)
<연구 및 대외활동>
- 휴먼 디지털 트윈 기반 근골격계, 심혈관계, 호흡기계 모델링 및 시뮬레이션 연구 (Human digital twin-based modeling and simulation research for musculoskeletal, cardiovascular, and respiratory systems)
- 식약처 컴퓨터 모델링 및 시뮬레이션 기반 의료기기 평가체계 구축 사업 연구책임자 (2023~2027) (Principal Investigator, Project for establishment of computer modeling and simulation-based evaluation system of medical devices, Ministry of Food and Drug Safety, Korea Government)



경슬기 / Seulki Kyeong
조교수 / Assistant Professor
한남대학교 기계공학과 /
Hannam University,
Department of Mechanical Engineering

근전도 신호를 활용한 관절 움직임 추정 연구
Joint movement estimation using EMG signals

Abstract
This study was conducted with a focus on estimating joint movement using surface electromyography (sEMG) signals. Specifically, we developed a method for estimating joint angle and joint torque using sEMG, and studied a method for estimating joint torque that is robust to sensor position changes or experimenter changes. We made experiments when human joints moved using sEMG sensors and other kinetic sensors. EMG signals were analyzed to estimate joint angles and joint torques, which were verified through experiments. In addition, we proposed a method that is robust to changes in the sensor position of the experimenter or change of the experimenter. As a result, the proposed method was able to estimate joint torque with high accuracy even when the experimenter's position changed. Finally, dynamic torque estimation was also studied in this study. Dynamic torque is a particularly important part of joint motion, and it is very important to estimate the force of the actual muscle in action. We experimentally proposed a method for estimating dynamic torque using EMG, and this method showed high accuracy with static torque. In this study, in estimating joint motion using EMG, we proposed a robust method and dynamic torque estimation method even when the experimenter's position changes. These research results are expected to provide a new basis for research using EMG in the field of exercise rehabilitation or exercise physiology by increasing the practicality of using EMG sensors.

Brief Biosketch
한남대학교 기계공학과 경슬기 교수는 한국과학기술원(KAIST) 기계공학과에서 학사(2014), 석사(2016), 박사(2022)학위를 취득하였으며, 연구 분야로는 웨어러블 로봇, 생체신호 처리, 생체신호 센서 개발, 생체역학을 포함하는 착용형 재활/보조 기기 개발이다.
Professor Kyeong of the Department of Mechanical Engineering at Hannam University received her B.S. , M.S. and Ph.D. degrees in 2014, 2016, 2022 from the Department of Mechanical Engineering at the Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST). Her research fields include wearable robots, bio-signal processing, and bio-signal sensors development, development of wearable rehabilitation/assistive devices including biomechanics.

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

생체계측
Biomedical Instrumentation

좌장 : 김형식 교수 건국대학교

5월 12일 (금) **국제회의II 09:30~11:30**

Wei Qun 교수 계명대학교
A personal multimodal smart stethoscope for daily cardiovascular health monitoring

박성윤 교수 동국대학교 한의과대학
A study on muscle quality evaluation using A-mode and B-mode ultrasound

정영진 교수 전남대학교
Brain signal & neuro-rehabilitation using transcranial current stimulation

심미선 교수 고려대학교
AI-Based digital mental healthcare systems using neurophysiological data



웨이 췬 / WEI QUN
조교수 / Assistant professor
계명대학교 공과대학 의용공학과
Department of Biomedical Engineering, College of Engineering, Keimyung University
주식회사 클레어오디언스 Clairaudience Co., Ltd.

일상 심혈관 건강 모니터링을 위한 개인용 멀티모달 스마트 청진기
A personal multimodal smart stethoscope for daily cardiovascular health monitoring

Abstract
Heart sound and heart rate (pulse) are the most common physiological signals to diagnose cardiovascular diseases. Measuring these signals using one device and analyzing their interrelationships simultaneously can improve the accuracy of existing methods and propose new approaches for diagnosing cardiovascular diseases. Therefore, a personal multi-modal smart stethoscope with dual deterministic model-based heart sound analysis (DDM-HSA) has been developed for daily cardiovascular health monitoring. The proposed device is designed as a compact PC mouse for easy grasping and attachment to the surface of the chest using only one hand. A digital microphone and photoplethysmography (PPG) sensor are installed on the bottom and top surfaces of the device, respectively, to simultaneously measure heart sound and pulse from the user's chest and finger. Also, the DDM-HSA is designed in a parallel structure that uses these two physiological signals related to the heartbeat, enabling more accurate heart sound identification. The experimental results show that the promising performance of the proposed device with the DDM-HSA had the highest performance in automatic S1 and S2 heart sound identification. The findings of this study are anticipated to provide improved technology to detect heart sounds and analyze cardiac activities using only physiological signals that wearable devices can measure in a mobile environment for daily life.

Brief Biosketch
2021 ~ 현재 주식회사 클레어오디언스, 대표
2015 ~ 현재 계명대학교 공과대학 의용공학과, 조교수
2008 ~ 2014 경북대학교 IT 대학 전자공학과 영상 및 의공학 전공, 석사, 박사



박성윤 / SUNG YUN PARK
부교수 / Associate Professor
동국대학교 한의과대학 진단학교실 /
Department of Diagnostic, College of Korean medicine,
Dongguk University
동국대학교 일산병원 개방형실험실 구축사업단 부단장 /
Dongguk University Ilsan-Hospital Hospital-based
Business Innovation Center

A-mode 와 B-mode 초음파를 활용한 근육의 질 평가 연구
A study on muscle quality evaluation using A-mode and B-mode ultrasound

Abstract

The aim of this study is to analyze the signal characteristics of the 5MHz for A-mode. In this study, the signal characteristics of the transducer used in the A-mode ultrasonography device are based on the commercial B-mode ultrasonography diagnostic device for the development of a device that can easily measure the thickness of muscle and fat of the human body using the A-mode ultrasonography device. The protocol of this study was approved by Dongguk University Isan Oriental medicine Hospital (IRB No. 2021-08-005-004). The sonographer also had six years of experience in the diagnostics of skeletal muscle field using ultrasound equipment. A total of 20 subjects participated in this study. The subjects performed the Shrug exercise for 10 minutes for trapezius strengthening training. The thickness of muscle and fat was measured by acquiring trapezius images before and after exercise using B-mode ultrasonography. The signal of the trapezius muscle was measured using A-mode ultrasonography, and the muscle and fat thickness were calculated by comparing the muscle and fat boundary with the B-mode ultrasonography data after removing the noise of the ultrasound signal. There was no significant difference in muscle and fat thickness between A-mode ultrasonography and B-mode ultrasonography (p=0.00). This study confirmed the characteristics of the ultrasonic terminal with a center frequency of 5 MHz to measure the thickness of muscle and fat. Based on the results of this study in the future, it will be of great help to develop A-mode ultrasonography measuring equipment.

Brief Biosketch

대한한의진단학회 정보통신이사/ Director of Information and Communication, The Society of Korean Medicine of Diagnostics



정영진 / Young-Jin Jung
부교수 / Associate Professor
전남대학교 / Chonnam Nat. Unv.

tCS 를 이용한 뇌신호 & 신경재활
Brain Signal & Neuro-Rehabilitation using Transcranial Current Stimulation

Abstract
Neuromodulation using tCS refers to changing nerve activity by delivering electrical stimulation to specific areas in the brain. It is a state-of-the-art treatment that aims to improve or modulate the function of the nervous system. Neuromodulation involves various electromagnetic stimuli, such as drugs injected with electric current directly into the subdural area. Electric current based neuromodulation can affect neuronal populations by releasing transporters such as dopamine or other chemical messengers, such as peptide substance P, which modulate excitability and firing. By stimulating nerve cell activity, it uses the body's natural biological signal (such as EEG/fNIRS) or response. Patterns of electrical interactions with neural elements may have more direct electrophysiological effects on the neural membrane as a mechanism of action. Although the exact mechanism of nerve stimulation is unknown, significant clinical applications have been made due to its empirical research. To date, existing neuromodulation therapies have been used to treat drug-resistant epilepsy, chronic headache conditions, and functional disorders, such as bladder and bowel or respiratory control, as well as improving sensory disorders, such as hearing. Technological advancements have led to a trend towards minimally invasive systems, smaller, wearable and more sophisticated devices capable of closed-loop feedback control and compatible with magnetic resonance imaging. Neuromodulation therapy has been reported as an adjuvant treatment for stroke recovery and other chronic diseases, such as Alzheimer's disease, depression, and chronic jaundice. In this presentation, we introduce the latest neuromodulation equipment being developed in Korea, the research on tCS stimulation in the form of a closed loop, and biosignals, such as EEG and fNIRS.

Brief Biosketch
Research Professor, Hanyang University (2011~2012)
Research Association(Post-doc), Dept. BME, Florida International University (FIU) (2013~2015)
Associate Professor & Director, College of Nursing and HealthScience in FIU (2013~2015)
Associate Professor, Dongseo University (2015~2021)
Associate Professor, Chonnam National University (2021 ~ Now)



심미선 / Shim, Miseon
연구교수 / Research professor
고려대학교 / Korea University

신경생리학적 데이터를 활용한 인공지능 기반의 정신건강 디지털 헬스케어 시스템
AI-Based Digital Mental Healthcare Systems Using Neurophysiological Data

Abstract

After the COVID-19 pandemic, the population suffering from various mental health problems, such as depression, anxiety, stress, and social isolation, is increasing, leading to a growing interest in mental healthcare. Early diagnosis of mental health problems can increase recovery rates and prevent severe brain dysfunction, but several issues hinder early diagnosis, including limited access to the mental hospital and issues with diagnostic objectivity. Therefore, to improve early diagnosis rates of mental problems, artificial intelligence (AI)-based digital mental healthcare systems are being actively developed by increasing accessibility to mental healthcare services through digital platforms. In particular, since mental health problems arise from abnormal brain function rather than anatomical issues, neurophysiological data, including electroencephalography (EEG), is suitable not only to develop digital mental healthcare systems but also to investigate distinct functional brain characteristics. In this presentation, we investigated unique functional characteristics of mental health problems and developed AI-based digital mental healthcare systems to assist accurate diagnosis of mental health problems using EEG data.

Brief Biosketch

주요연구분야: Neural Engineering, Neurophysiological Biomarkers, AI-based Digital Healthcare
2020.03 – 현재: 고려대학교 산업기술연구소, 연구교수
2019.06 – 2020.02 금오공과대학 첨단의료기기연구소 선임연구원
2017.04 - 2019.04 University of Missouri Kansas-City
2017.02 한양대학교 생체공학과 박사

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

의료영상HW
Medical Imaging HW

좌장 : 염정열 교수 고려대학교, **김민우 교수** 부산대학교

5월 12일 (금) **대강당 13:30~15:30**

김형함 교수 포항공과대학교
Acoustic output measurement for high-frequency ultrasound imaging

조효성 교수 연세대학교
Study on dark-field x-ray imaging technique using a commercially available x-ray grid

송성현 교수 을지대학교
Development of gamma image guided intraoperative laparoscopic system for near-infrared guided surgery

우명균 교수 울산대학교
Medical imaging system for MRI



김형함 / Hyung Ham Kim
부교수 / Associate Professor
포항공과대학교 / POSTECH
전자전기공학과 / IT 융합공학과 / 융합대학원
Department of Electrical Engineering
Department of Convergence IT Engineering
School of Convergence Science and Technology

고주파 초음파 영상 시스템의 음향 출력 측정

Acoustic Output Measurement for High-frequency Ultrasound Imaging

Abstract

Acoustic output measurement at high-frequency above 20 MHz is challenging due to the spatial averaging effect of the hydrophone. Acoustic tweezers exhibiting their microparticle trapping capability may be an alternative for such a measurement. Single-beam acoustic tweezers (SBAT) may be implemented by a single transducer and the excitation system, eliminating the need for multiple complex transducers and their positioning system. SBAT can trap, move, press, or rupture a microstructure, including various cells and microparticles. It can generate a trapping force in the range from piconewtons (pN) to nanonewtons (nN) and a radiation pressure of several megapascals (MPa). SBAT may be used to characterize the mechanical properties of microspheres. The collapse pressure of a single hollow glass microsphere (HGM) was measured using a 20–40 MHz SBAT. Estimation of high-frequency acoustic pressure was developed based on the collapse pressure measurement to overcome the limitations of conventional hydrophone measurements. Acoustic tweezers are a promising tool well suited to characterize the mechanical properties of a single cell/particle, which can lead to a new way of high-frequency ultrasound beam characterization.

Brief Biosketch

Hyung Ham Kim received his Ph.D. degree in Biomedical Engineering from the University of Southern California, Los Angeles, CA in 2010. He worked as a Research Assistant Professor in the Department of Biomedical Engineering at the University of Southern California and Manager of the NIH Resource Center for Medical Ultrasonic Transducer Technology until he joined Analogic Inc., Peabody, MA in 2014. At Analogic, he led the research solutions business as a Director of Business Development by 2016. He is currently an Associate Professor of the Department of Electrical Engineering, Department of Convergence IT Engineering, and School of Convergence Science and Technology at Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Pohang, Korea. His current research includes high-frequency array transducers for high-resolution ultrasound imaging, cell mechanics studies using acoustic tweezers, and industrial applications of high-frequency ultrasound.



조효성 / Hyosung Cho
교수 / Professor
연세대학교 방사선융합공학과 /
Department of Radiation Convergence Engineering, Yonsei University

상용 엑스선 그리드를 이용한 암장 엑스선 영상화 기법 연구
Study on dark-field x-ray imaging technique using a commercially available x-ray grid

Abstract

Dark-field x-ray imaging (DFXI) is an emerging technology that can be used to obtain microstructural information related to very small-angle x-ray scattering of a sample under investigation. Over the past decade, the grating-based DFXI technique has opened new avenues for x-ray imaging especially in medical and biomedical fields, showing diagnostic information that cannot be obtained using conventional x-ray techniques. However, the grating-based approach requires specialized high precision gratings and careful alignment. Further, fabricating large-area gratings remains a technical challenge, particularly for medical and industrial applications. In this study, we investigated a variant grating-based DFXI named single-grid DFXI technique. It is a single-exposure, non-interferometric method for the retrieval of dark-field images using conventional x-ray grid and x-ray source. To demonstrate the efficacy of the proposed method, we conducted an experiment on several samples containing low-density foreign bodies (e.g., wood, Styrofoam, plastic, etc.), using a table-top setup that primarily comprised of a microfocus x-ray source (20 m focal spot), a focused linear x-ray grid (strip densities in the range of 6.99–12.16 lines/mm), and a CMOS detector (49.5 m pixel dimension). More quantitative experimental results will be given in the presentation.

Brief Biosketch

2010 – present: Advanced Dental Imaging Research Center (VYsion), Director
2008 – 2009: The Korean Society of Radiology, President
2000 – present: Yonsei Univ., Dept. of Radiation Convergence Engineering, Professor
1998 – 2000: Johns Hopkins Univ., Physics Dept., Postdoctoral fellow
1997 – 1998: Lawrence Berkeley National Laboratory, Physics Division, Postdoctoral fellow
1991 – 1997: UC Berkeley, Dept. of Nuclear Engineering, PhD
1982 – 1988: Seoul National Univ., Dept. of Nuclear Engineering, BS & MS



송 성 현 / Seong Hyun Song
연구원 / researcher
을지대학교 산학협력단 /
Eulji Industry-Academic Cooperation Foundation

근적외선유도하 수술 중 감마선 가이드를 이용한 복강경 시스템 개발
development of gamma image guided intraoperative laparoscopic system for near-infrared guided surgery

Abstract
Minimally invasive surgery (MIS) with near-infrared (NIR) fluorescence has an advantage in terms of quality of patient care. However, the image with NIR fluorescence cannot provide deep tissue imaging because of its low photon energy. Radiographic image can be a solution to overcome the penetration depth issue of NIR fluorescence. An image with annihilation gamma rays for position emission tomography (PET) has high sensitivity, spatial resolution, and penetration depth suitable to the guide image for NIR fluorescence imaging. For this reason, a multimodal imaging system was developed and evaluated. With the combination of a laparoscopic module and an external flat detector, the 511 keV gamma events can be collected with coincidence detection. The laparoscopic module can also collect optical photons and the color (visible) and NIR fluorescence images can be obtained. With a prototype multimodal imaging system, the performance of optical and gamma images was analyzed.

Brief Biosketch
을지대학교 방사선학과 학사, 을지대학교 대학원 시니어헬스케어학과 석사 및 박사 졸업.
2016~2018 한국연구재단 방사선기술개발사업 실무담당자 (수술용 endo-PET/근적외선형광/가시광선 융합영상시스템)
2018.10 대한핵의학괴 추계학술대회 구연
2019.11 World Molecular Imaging Society (WMIC) oral presentation



우명균 / Myung Kyun Woo
조교수 / Assistant Professor
울산대학교 전기공학부 의공학전공 /
Department of Biomedical Engineering, School of Electrical Engineering, University of Ulsan.

MRI 를 위한 하드웨어 영상시스템 개발
Medical imaging system for MRI

Abstract

MRI is based on nuclear magnetic resonance that was originally discovered by Bloch and Purcell in 1946. The present form of the MRI was introduced in the early 1970s by Lauterbur. He proposed the use of gradients to distinguish between spatially localized signals. This technique, which can encode spatial information, led to the development of MRI as a medical device. In the mid 1970's, Richard Ernst applied a 2D Fourier transform to the reconstruction of MR images. This method is a representative algorithm that is now used for MRI.

MRI is used in the clinic to diagnose and discover anatomical structures and physiological principles. The advantage of MRI is that it is a non-invasive imaging technique and therefore has an important role as a medical instrument. Unlike some other imaging modalities like x-rays and CTs, MRI does not require that the subject be exposed to ionizing radiation. MRI also provides more information than other imaging modalities with sensitive soft tissue contrast.

RF coils are essential hardware components of MRI. The role of RF coils is to transmit and receive signals between the MRI system and the subject being imaged. To obtain high quality images, a uniform B_1 field and a high SNR are highly desired with RF coils. Specifically for transmitter coils, a uniform B_1^+ field with a high B_1^+ efficiency is strongly preferred for uniform imaging. For receiver coils, a high SNR with a high sensitivity is essential for efficiently acquiring the RF signal. In addition, the issue of the safety of RF coils must be considered in the design of RF coils.

Brief Biosketch

- 차세대 통신 RF 설계 센터 참여교수
- iMRI 학술지 편집위원
- 전파의료기기 연구회 조직위원

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

의료기기/임상
Medical Device/ Clinical Medicine

좌장 : 이사람 교수 서울대학교병**원, 박정훈 교수** 서울아산병원

5월 12일 (금) **국제회의I 13:30~15:30**

김우진 박사 한국생산기술연구원
Introduction to the catheter manufacturing technology

이도희 교수 전북대학교
Stent design study for radiation force enhancement and computational fluid dynamics study inside the stented blood vessel

이재홍 교수 대구경북과학기술원
Electronic sensing sutures for clinical application of implantable soft sensors

권치헌 교수 충남대학교병원
A case of vitalizing hospital-centered medical device R&D



김우진 / Woojin Kim
수석연구원 / Principal researcher
한국생산기술연구원 / Korea Institute of Industrial Technology

카테터 제조 공정 및 최신 기술 동향

Introduction to the catheter manufacturing technology

Abstract

The minimally invasive procedure that minimizes the size of the skin incision and enters the lesion for diagnosis/treatment is a common procedure. As the interventional procedure market grows, the minimally invasive medical device market is also growing rapidly at an average annual rate of 8.2%, and the tube-type medical device and catheter market, which are representative items, also grew at a high rate of 11.3%, 430 billion of dollars (2020).

The use of the catheter is not only drainage or drug injection, but also functional elements (temperature sensor, magnetic field sensor, contact force sensor, tactile sensor) are mounted on the distal part of the catheter. It is developing into a high-functioning smart catheter that performs procedures by mounting devices, micro-mirrors, and micro-motors. These high-functional catheters are generally composed of multi-lumen and multi-segment, and in order to manufacture them, various precision processes such as micro-extrusion, braiding, reflow, butt-welding, and laser welding are required.

In this presentation, we would like to introduce the manufacturing process for each stage required to manufacture a catheter with various functions, and introduce a case of optimizing the catheter manufacturing process for each disease.

Brief Biosketch

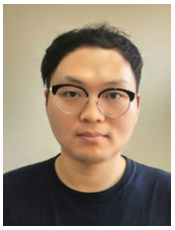
2011 KAIST 기계공학 박사

2011-2014 LG 전자 CTO 연구소 선임 연구원

2014-2018 한국생산기술연구원 선임 연구원

2018- 현재 한국생산기술연구원 수석 연구원

2021- 현재 한국생산기술연구원 바이오메디칼생산기술센터 센터장



이도희 / Dohee Lee
사무국장 / Director
전북대학교 / JBNU
중재적메카노바이오 기술융합 연구센터 / KIMET

방사력 강화를 위한 스텐트 디자인 연구와 스텐트 시술된 혈관 내부의 PIV 분석 및 CFD 시뮬레이션

Stent design study for radiation force enhancement and computational fluid dynamics study inside the stented blood vessel

Abstract

Cardiovascular disease is one of the main causes of high mortality worldwide. Endovascular stent is one of the most effective and popular procedures of cardiovascular intervention. Among them, biodegradable stents support blood vessel walls for 6 to 24 months, release drugs, and then decompose, so they can reduce the occurrence of thrombosis compared to metal stents that remain permanently.

Despite these advantages, the biodegradable polymer stent is made of a polymer material that can be absorbed into the body and has low physical properties, and thus has a thicker stent thickness than a metal stent. Such a thick stent thickness increases the rate of clot formation when the stent is inserted into the body, causing a problem of restenosis. However, when the thickness of the stent is reduced, the radial force of the stent is reduced, making it difficult to sufficiently support the stent on the blood vessel wall, and it is difficult to apply it to patients due to the high recoil rate.

In this paper, in order to compensate for the radiation force that is reduced according to the stent thickness, the optimal stent design was presented and comparative analysis was conducted through finite element analysis (FEA) and radiation force measurement experiments.

Brief Biosketch

전북대학교 공학박사
전북대학교 중재적메카노바이오 기술융합 연구센터 사무국장
전북대학교 메카노바이오활성소재 혁신의료기기 실증센터 사무국장



이재홍 / Jaehong Lee
조교수 / Assistant Professor
대구경북과학기술원 / DGIST
로봇및기계전자공학과 /
Department of Robotics and Mechatronics Engineering

체내삽입형 유연 센서의 임상 적용을 위한 전자봉합사
Electronic sensing sutures for clinical application of implantable soft sensors

Abstract
Healthcare is important for modern societies because of the rapid increase in aging population and the strong desire to improve our quality of life. Especially, real-time measurements and preventative managements of information in the body become more urgent, resulting in the emergence of electronic sensors that can be integrated in the body. Most of previous implantable sensing devices have mainly been developed in a planar structure which is not suitable to be applied to complex structure of tissues and/or organs in the body. In addition, it is challenging to stably fix the planar soft sensing devices onto moving or pulsatile organs. Typically, the implanted devices are sutured onto a target tissue and/or organ for the fixation, but suturing of a soft implantable device is not efficient in clinical situations and could potentially damage the implanted sensor. To overcome such practical limitations of previous two-dimensional implantable devices in in-vivo applications, one-dimensional sensing devices can be a promising solution that meet all the requirements needed for clinical practice.
In this talk, an electronic suture for wireless in-vivo strain sensing, which can overcome the existing limitations of previous 2D electronic devices, is presented. To develop 1D electronic sensors, a fully biocompatible fiber electrode is fabricated via an in-situ formation process of Au nanoparticles in a fiber matrix. Based on the conductive fiber electrodes, a suturable strain sensing system which can be used for in-vivo applications is developed. The strain sensing system exhibits outstanding sensitivity, stability, wireless readout, solderless property, and suturability, which overcomes several practical issues of current 2D implantable devices which have been barely considered so far. Various functional sutures including sensing, drug-eluting, and biodegradable capabilities can also be developed based on the conductive fiber-based electronic devices. The sensing and functional sutures are expected to connect the existing implantable electronics with clinical and practical use.

Brief Biosketch
Dr. Jaehong Lee is currently working as an assistant professor in the Department of Robotics Engineering at Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology (DGIST), Republic of Korea. He received his B.S. (2011) and Ph.D. degree (2017) in electrical and electronic engineering from Yonsei University in Republic of Korea. He worked as an ETH postdoctoral fellow (2018-2020) at the Laboratory of Biosensors & Bioelectronics (LBB) at ETH Zurich, Switzerland. His research focuses on one-dimensional soft electronics for wearable and biomedical in-vivo applications. As one of earlier scientists in the field of fiber electronics, he has over 32 peer-reviewed papers with over 3300 citations despite his short career in academia.



권치헌 / Chiheon Kwon
연구교수 / Research Professor
충남대학교병원 의료기기융합연구센터 /
Chungnam National University Hospital Medical Device
Research Center

병원중심 의료기기 R&D 활성화 사례
A case of vitalizing hospital-centered medical device R&D

Abstract

Vitalizing hospital-centered medical device R&D is an important factor in promoting the development of the medical industry. To achieve this goal, cooperation between hospitals and medical device manufacturers has been strengthened in recent years. In this presentation, we will introduce the case of research support and infrastructure construction at Chungnam National University Hospital for hospital-centered medical device R&D.

First, there are cases where medical device manufacturers identify the needs of hospitals and develop new products in close cooperation with hospitals. This allows medical device manufacturers to accurately identify the functions and characteristics that hospitals need and develop products that reflect them. Second, there are examples of hospitals building the infrastructure for new medical device development. Hospitals can build infrastructure such as laboratories and good manufacturing practice (GMP) facilities to provide medical device companies and individual researchers with the environment they need for medical device research and development.

Brief Biosketch

[학 력]

2009.03.02-2013.02.15 울산대학교 의공학과 학사

2013.03.01-2015.02.26 서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니링 전공 석사

2015.03.01-2022.02.25 서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니링 전공 박사

[경 력]

2016.11.01-2019.12.31 서울대학교 의과대학 의학연구원 의용생체공학연구소 (연구원)

2022.02.15-현재 충남대학교병원 의생명연구원 (연구교수)

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

바이오센서&바이오칩
Biosensor & Biochip

좌장 : 정세훈 교수 인제대학교, **구자현 교수** 고려대학교

5월 12일 (금) **국제회의II 13:30~15:30**

이상훈 교수 한밭대학교
Rapid polymerase chain reaction for next-generation molecular diagnostics

홍유찬 박사 한국기계연구원
Nanostructure based biosensor for in vitro diagnostics

이재규 교수 서울대학교
Biomedical diagnostics and therapeutics using water microdroplets

부지윤 교수 인하대학교
Surface engineering for efficient capture of tumor biomarkers:
from nanoscale analysis to clinical application



이상훈 / Sang Hun Lee
조교수 / Assistant Professor
한밭대학교 화학생명공학과
Hanbat National University, Dept. of Chem. and Biol. Eng.

차세대 분자진단을 위한 신속 PCR 시스템

Rapid polymerase chain reaction for next-generation molecular diagnostics

Abstract

Over the last decade, polymerase chain reaction (PCR) has become the gold standard method for detecting target nucleic acids (NAs) owing to their high sensitivity and specificity. However, the limitations of traditional PCR approaches have become more apparent because of their long turn-around time (TAT), bulky-size instruments, and complicated operation protocols. Here, we propose an ultrafast PCR method for the rapid precision detection of target NAs. Various technologies, such as high-powered Peltier-based and photothermal effect-based thermocycling approaches, have been developed to improve the thermocycling (i.e., heating/cooling) rate to achieve ultrafast PCR. These ultrafast PCR approaches will be desirable to accelerate the application of NA detection, such as various viral and bacterial infections. Thus, our PCR approaches will provide new opportunities to develop a nearly instantaneous molecular diagnostic workflow for personalized and preventive medicine at point-of-care testing (POCT).

Brief Biosketch

2020-Current 조교수, 화학생명공학과, 한밭대학교, 대전
2017-2020 책임연구원, 백신 및 진단연구센터, 생명공학사업본부, LG 화학 마곡연구소, 서울
2011-2016 사이언티스트, 바이오공학과, UC Berkeley, 미국 (Advisor: Luke P. Lee)
2010 Ph.D. / 화학생물공학부, 서울대학교, 서울 (Advisor: Tai Hyun Park)

• 연구실적: SCI/SCIE paper no. 79 / 국내외 특허: Patent no. 19
• 연구분야
    - 나노/마이크로 바이오융합소자 & 바이오칩 (Nano / microscale devices)
    - 미세유체기반 체외진단 (Ultrafast molecular diagnostics / Point-of-care Testing)
    - 체외 인체장기 모델구현 (Microfluidic *in vitro* organ model)

체외 진단을 위한 나노구조 기반 바이오센서

홍유찬

한국기계연구원 의료기계연구실

Nanostructure based biosensor for in vitro diagnostics

Yoochan Hong*

Department of Medical Device, Korea Institute of Machinery and Materials (KIMM)

*ychong1983@kimm.re.kr

Abstract

In this presentation, I would like to present studies related to nanostructure based biosensors for use as in vitro diagnostic medical devices. In particular, I would like to present research related to nanostructures that have been conducted so far, as well as research related to the development of surface-enhanced Raman scattering substrates using nanostructures that have recently been conducted. Various surface modification techniques have been used to determine cancer aggressiveness, diagnose multiple qualities through liquid biopsy, and determine normal/aging exosomes. In addition to the field of developing in vitro diagnostic medical devices that include surface modification technology, I would like to present cases of developing fully automated in vitro diagnostic medical devices.

1. 연구 배경

압타머는 특정 표적 분자에 대한 높은 친화성과 특이성을 가진 단일 가닥 DNA 또는 RNA 시약이다. 단클론 항체와 비교하여 DNA 압타머는 열 및 pH 안정성, 작은 크기, 간단한 화학 합성을 포함한 몇 가지 이점을 가지고 있다, 즉, 적은 비용으로 쉽고 재현 가능하게 생산 및 수정할 수 있다. 압타머 기반 측면 흐름 분석, 효소 연결 올리고뉴클레오타이드 분석(ELONA) 및 압타머 기반 전계 효과 트랜지스터(FET) 바이오 센서와 같은 여러 DNA 압타머 기반 분석 접근법이 이미 개발되었다. 그러나, 다양한 감지 플랫폼에 압타머를 통합함으로써 초민감 감지 방법이 달성되었지만, 이들은 일반적으로 압타머 시퀀스의 5' 또는 3' 말단에서 신호 보고를 위한 라벨을 가진 압타머 수정이 필요하며, 이는 화학 합성 측면에서 생산 비용을 증가시킨다.

그래서, 본 연구진은 레이블이 없는 표면 강화 라만 산란(SERS) 기반 압타머 센서를 개발했다. 지난 10년 동안, SERS 기반의 압타센서는 소분자 표적에서 단백질 표적에 이르는 다양한 크기의 분석물의 민감한 검출을 위해 집중적으로 연구되었다 [1]. 라만 산란은 본질적으로 신호가 약하기 때문에 생물학적 응용에 본질적으로 이상적이지는 않지만, SERS를 사용하면 최대 10^8배의 신호 향상을 제공할 수 있다. 이러한 향상은 나노 구조의 금속 기질 표면에서 분석 물질 분자의 분자 진동과 국부적으로 증폭된 전자기장에서 비롯되었습니다 [2]. 이 연구에서, 우리는 강력한 고처리량 압타머 선별 접근법인 입자 디스플레이를 사용한 네 번의 선별을 통해 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질에 대항하는 두 개의 새로운 DNA 압타머를 분리했습니다 [3]. S 단백질은 SARS-CoV-2 표면에 위치하며 COVID-19 진단 테스트에 사용되는 주요 항원으로, 압타머가 바이러스 표면에 접근하고 바이러스 분석 없이 신속하게 탐지할 수 있다. 두 개의 압타머가 결합되었다.

은 나노포레스트(SNF) 기판 위에 있다. SNF는 3차원 나노구조로 제작되어 압타머의 고유한 특성을 사용하여 라만 신호의 효과적인 향상을 달성했다. 라벨이 없는 이 앱타센서 접근법을 사용하여, 우리는 100 fg/mL(240 aM)의 검출 한계로 재조합 삼량체 S 단백질의 초민감 검출을 달성할 수 있었다. 우리는 야생형 우한 변종뿐만 아니라 새로운 델타 및 오미크론 변종 모두에 대해 임상 샘플에서 우수한 정확도로 이 검사의 진단 성능을 추가로 검증할 수 있었다.

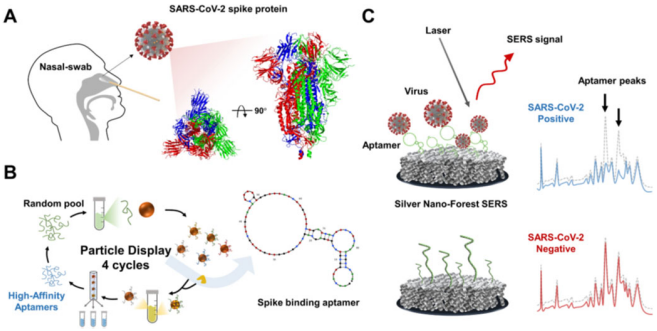


그림 1. 비표지 SERS 기반 압타센서 플랫폼 개발 개략도

2. 연구 방법

이전 연구에서, 우리 그룹은 나노 스퍼터링 방법을 사용하여 SNF 기판의 제작을 확립했다. 표면개질이 없는 SERSpace 기판은 광림정공에서 제공하였다. 간단히 말해서, 나노구조용 나노 스퍼터링 기반의 제조 시스템을 적용하여 나노 다공성 은 구조물을 제조하고, SNF 기판을 6인치 실리콘 웨이퍼 상에서 제조하였다. 은 나노 다공성 구조 기판을 제작하기 위한 기본 조건은 다음과 같다. 나노 스퍼터링 시스템의 조리개 직경과 길이는 각각 5mm와 45mm였다. SNF 기판을 제작하기 위한 추가 조건이 고려되었다. 클러스터링 챔버 내 스퍼터링 압력 400mTorr, 클러스터 소스에 대한 DC 전원 300W, 클러스터 소스에 대한 온도 20°C. 아르곤과 헬륨은 각각 85 sccm와 15 sccm의 가스 유량이 사용되었다. 또한, 6인치 웨이퍼 위의 완성된 기판을 4×4mm^2 크기로 절단했다.

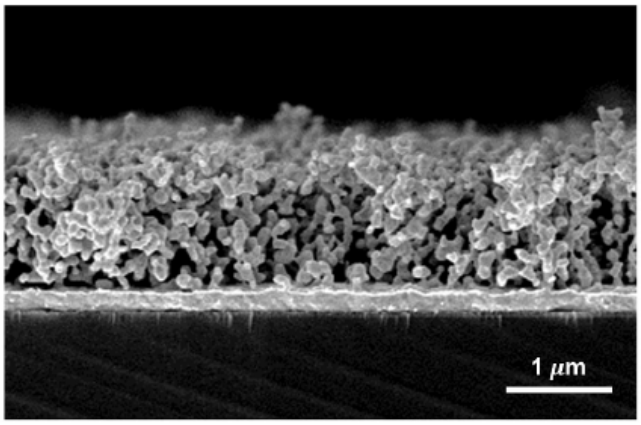


그림 2. 제작한 SERS 기판의 단면도

3. 연구 결과

우리는 1,587 cm^{-1} 라만 신호를 사용하여 각각 240 fM과 240 aM의 검출 한계를 확인했다. 라만 신호가 감소하는 이유는 다음과 같다. 압타머 가닥의 3' 부분은 SARS-CoV-2S 단백질이 결합하기 전 SNF 표면에 가깝다. 결합 후, 압타머-단백질 복합체로 구성된 3D 구조가 형성되며, 이는 압타머의 3' 부분이 SNF 표면으로부터 멀어짐에 따라 라만 신호를 감소시킬 것으로 예상된다. 이 결과는 SNF 기질이 효과적인 SERS 기질로 사용될 수 있다는 것과 이 압타센서가 우리가 최고의 압타머를 사용할 때 SARS-CoV-2S 단백질의 검출에 가장 민감하다는 것을 확인했다.

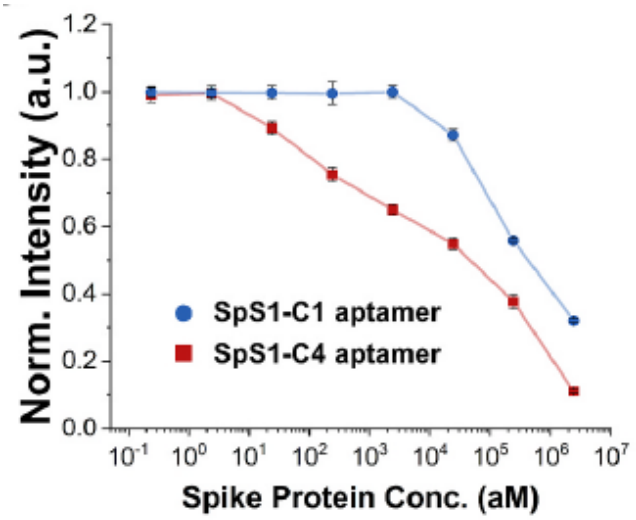


그림 3. 시험관 상 압타머 성능 비교

2019년 SARS-CoV-2의 최초 발견 이후, 조상 우한 야생형 변종은 알파(B.1.1.7), 베타(B.1.351), 감마(P.1), 엡실론(B.1.429), 델타(B.1.617.2) 및 오미크론(B.1.5.1.29) 변형을 포함하여 전달성, 병원성 및 잠재적 면역 탈출 가능성이 변경된 다수의 변형을 가진 변종을 발생시켰다. 이를 위해 다양한 상업용 RAT이 개발되었지만, 이들 중 일부는 감염된 지 며칠 후에도 현재 널리 퍼져 있는 오미크론 변종을 탐지할 수 없음이 입증되었다. 이는 COVID-19의 확산을 관리하는 데 심각한 문제로 남아 있으며, 이 바이러스가 여전히 새로운 혈통의 출현에 대한 풍부한 기회를 가지고 있다는 점을 감안할 때 광범위한 변형을 감지할 수 있는 진단 도구가 분명히 필요다. 따라서 COVID-19 환자로부터 수집한 실제 임상 샘플을 테스트하기 위해 SpS1-C4를 사용하여 압타센서 플랫폼의 유용성을 검증했다. 향상된 정확도를 고려하여 SpS1-C4는 SpS1-C1 압타머보다 1000배 더 민감하기 때문에 임상 샘플을 검증하기 위해 선택되었다. 세종 보건환경연구원에서 얻은 임상 비인두 검체 80개를 사용했다. 알려진 음성 20개와 야생형, 델타 및 오미크론 변종을 가진 알려진 양성 검체 각각 20개를 사용했다.

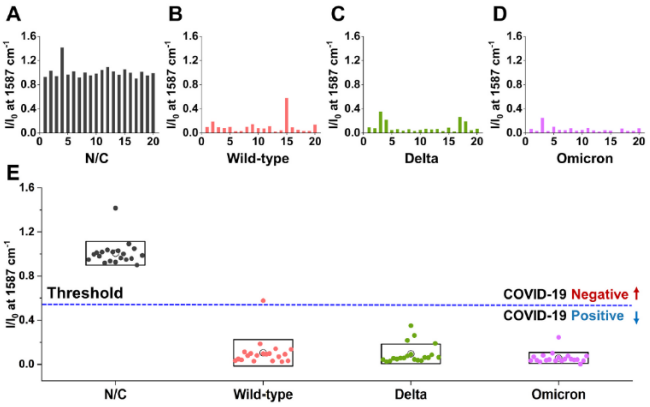


그림 4. 환자 시료를 이용한 압타센서 실증

4. Acknowledgements

이 연구는 한국기계연구원 기본사업 (NK244D)과제의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] E. Scatena, S. Baigueara, and C. D. Gaudio. "Raman Spectroscopy and Aptamers for a Label-Free Approach: Diagnostics and Application Tools." *Journal of Healthcare Engineering*, Vol 2019, p.12815789, 2019

[2] O. Ambartsumyan, D. Gribanyov, V. Kukushkin, A. Kopylov, and E. Zavyalova. " SERS-Based Biosensors for Virus Determination with Oligonucleotides as Recognition Elements." *International Journal of Molecular Sciences,* Vol 21. No. 9, p.3373, 2020

[3] J. Wang, Q. Gong, N. Maheshwari, M Einsenstein, M. L. Arcila, K. S. Kosik, and H. T. Soh. " Particle Display: A Quantitative Screening Method for Generating High-Affinity Aptamers." *Angewante Chemie,* Vol 126, No.19, p4896-4901, 2014



이재규 / Jae Kyoo Lee
부교수 / Associate Professor
서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과/
Department of Applied Bioengineering,
Graduate School of Convergence Science and Technology,
Seoul National University
서울대학교 융합과학연구소 /
Research Institute for Convergence Science, Seoul National University

마이크로 물방울을 이용한 진단과 치료
Biomedical Diagnostics and Therapeutics using Water Microdroplets

Abstract

We developed a new technique utilizing the unique physicochemical properties of water microdroplets, which we named microdroplet chemistry. In this talk, I will present the biomedical applications of the microdroplet chemistry technique. The interfacial electric field formed at the water interface induces the generation of reactive oxygen species (ROS). We showed that microdroplet ROS are highly effective as a green disinfectant for various pathogens. Other biomedical applications include cancer treatment and biomedical energy generation. In addition, we used the stream of water microdroplets interfacing with mass spectrometry for label-free chemical imaging of cells or tissue. This allows the construction of micron-scale spatial omics in tissue. The application of the mass spectrometric imaging technique to cancer diagnosis and pharmaceutical research will be discussed.

Brief Biosketch

Jae Kyoo Lee completed his B.S. degree in Physics and M.S. degree in Biomedical Engineering at Seoul National University. He received a Ph.D. in Biomedical Engineering from the University of Southern California on the studies of retinal ganglion cell stimulations and response in artificial retinal prosthesis devices. During his postdoc studies in the Richard N. Zare group at Stanford University, he pioneered the research field named “microdroplet chemistry,” the studies of water molecule behaviors and physical/chemical reactions in water microdroplets and their applications. After continuing microdroplet chemistry research at Stanford University as a research scientist, he joined the Department of Applied Bioengineering at Seoul National University as an associate professor.



부지윤 / Jiyoon Bu
조교수 / Assistant Professor
생명공학과 / Department of Biological Engineering:

암 바이오마커의 고민감도 검출을 위한 나노표면개질 기술 개발: 나노 공정부터 임상 적용까지

Surface Engineering for Efficient Capture of Tumor Biomarkers: From Nanoscale Analysis to Clinical Application

Abstract

The utilization of circulating tumor cells (CTC) as an indicator of tumor malignancy can improve patient care with the development of a comprehensive isolation device. However, the capture of CTCs has halted progress due to poor translational results from media trials of human blood. This paper details the efficacious development of a system that achieves highly sensitive CTC capture through a combination of dendrimer-mediated multivalent binding, biomimetic cell rolling, and the use of antibody cocktails.1 Nano-engineered dendrimers with densely functionalized antibodies lowers the kinetic off-rate towards the target molecules, increasing the cell capture sensitivity. Moreover, the use of an antibody cocktail outperforms the conventional EpCAM-based approach through active targeting of CA9, EGFR, and c-MET. The exploitation of selectin-induced cell rolling further improves cancer cell detection by reducing the cell velocity in fluidic channels. As a result, the combination of these strategies enables to detect CTCs from patients' samples with higher sensitivity than the conventional EpCAM-based approach. The results demonstrate the potential to ultimately enable personalized medicine using CTCs.

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

생체소재
Biomaterials

좌장 : 황석원 교수 고려대학교

5월 12일 (금) **라운지 13:30~15:30**

장경인 교수 대구경북과학기술원
A brain chip for non-human primates

최낙원 박사 한국과학기술연구원
Alignment of collagen fibrils for anisotropic organization of 3D tissue constructs

최연식 교수 연세대학교
Soft materials for bioresorbable medical devices

임해균 교수 부경대학교
Biological applications using high frequency ultrasound



장경인 / Kyung-In Jang
부교수 / Associate Professor
대구경북과학기술원 로봇및기계전자공학과
엔사이드 주식회사 / 한국뇌연구원

비인간 영장류용 브레인칩
A brain chip for non-human primates

Abstract
Most brain neuroengineering researches have been limited to small-animal rodent models. It is highly challenging to develop a single integrated neural interface system that can record real-time brain neural signals, store data on a server, analyse signals, and combine different device functions including signal measurement, wireless powering, wireless communication, and device control into a single implantable device in primates for the study of brain neuronal dynamics of natural instinct. Also, the brain volume of NHPs is more than 100 times larger than that of rodents. Due to the large size of the brain, it is difficult to insert a long-length neural probe with low bending stiffness by mimicking the brain's softness (a few kPa). Additionally, NHPs naturally sit, stand, and hang in a flexible posture with their four limbs, adding a layer of obstacles to stably supply wireless power due to their freedom of movement and ability to change their head height and angle. Several researches have reported brain neural interface technology in non-human primates. However, due to aforementioned large-animal specific technical challenges, there is no neatly integrated wireless, battery-free, fully implantable neural interface for monitoring brain neural activity of NHP's natural instinctive behaviour in an unrestricted, wild-like environment. Here, we introduce a comprehensive set of material and engineering strategies focused on brain neuroscience research in untethered, conscious and freely-moving NHPs, covering (1) wireless, battery-free, fully implantable neural interface device with multichannel real-time neural signal recording and user-friendly device control schemes; (2) multielectrode flexible neural probe coated with mechanically transient, bioresorbable sucrose needle; (3) sub-meter scale wireless power transfer by precisely organized repeater-antenna system; and (4) AI modeling for brain neuroscientific analysis of natural instinctive behaviour of NHPs.

Brief Biosketch
중앙대학교 학사-연세대학교 박사-미 일리노이대학 박사후 연구원을 거치고, 현재 대구경북과학 기술원의 부교수 및 엔사이드 주식회사의 대표로서 의공학분야 기초 연구 및 기술사업화를 수행 중



최낙원 / Nakwon Choi
책임연구원, 교수 / Principal Researcher, Professor
한국과학기술연구원, 고려대학교 KU-KIST 융합대학원
Korea Institute of Science and Technology (KIST)
Korea University KU-KIST Graduate School of Converging Science and Technology

3D 생체 조직의 이등방성 조직화를 위한 콜라젠 섬유의 정렬
Alignment of collagen fibrils for anisotropic organization of 3D tissue constructs

Abstract
Anisotropically organized neural networks are indispensable routes for functional connectivity in the brain, which remains largely unknown. While prevailing animal models require additional preparation and stimulation-applying devices and have exhibited limited capabilities regarding localized stimulation, no in vitro platform exists that permits spatiotemporal control of chemo-stimulation in anisotropic three-dimensional (3D) neural networks. We present the integration of microchannels seamlessly into a fibril-aligned 3D scaffold by adapting a single fabrication principle. We investigated the underlying physics of elastic microchannels' ridges and interfacial sol-gel transition of collagen under compression to determine a critical window of geometry and strain. We demonstrated the spatiotemporally resolved neuromodulation in an aligned 3D neural network by local deliveries of KCl and Ca2+ signal inhibitors. We anticipate that our technology will pave the way to elucidate functional connectivity and neurological diseases associated with transsynaptic propagation.

Brief Biosketch
서울대학교 응용화학부(현 화학생물공학부) 학사
Cornell University 화학생물공학 석 · 박사
Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR)/MIT 화학공학과 Post-doc.
주요 연구 분야: 미세유체, 생체재료, 뇌신경조직공학, 하이드로젤 기반 체외 진단



최연식 / Yeonsik Choi
조교수 / Assistant Professor
연세대학교 / Yonsei University

생분해성 의료장치를 위한 유연소재
Soft Materials for Bioresorbable Medical Devices

Abstract
Modern integrated circuit technology has an impressive ability to maintain stable operation with exceptional reliability, often without undergoing any physical or chemical changes. However, a new class of electronic materials offers the opposite outcome - transient devices that can dissolve, disintegrate, or disappear at specified times or rates. Water-soluble transient electronics present intriguing possibilities for bioresorbable medical implants, which can be tailored to dissolve based on an individual's body chemistry. In my presentation, I will introduce fundamental concepts in chemistry, materials science, and assembly processes related to the development of bioresorbable medical devices. As an illustrative example, I will discuss wireless electronic stimulators designed to treat temporary bradycardia.

Brief Biosketch
Prof. Choi is an Assistant Professor in the Department of Materials Science and Engineering at Yonsei University (Seoul, South Korea). He spent 2011-2015 as a senior researcher in the TECH R&D center at LG Chem. Ltd., developing advanced carbon nanotube nanocomposites. As a Cambridge Trust Scholar, he completed his PhD in the Department of Materials Science and Metallurgy at the University of Cambridge (2015-2018) on novel functional polymeric nanomaterials for energy harvesting applications. He was NIH K99 postdoctoral fellow in Querrey Simpson Institute for Bioelectronics (Advisor: John A. Rogers) at Northwestern University, working on creating bioresorbable electrotherapeutic implants.



임해균 / Hae Gyun Lim
조교수 / Assistant Professor
부경대학교 / Pukyong National University
의공학과 / Biomedical Engineering

고주파 초음파 기반 바이오 응용 기술 개발
Biological applications using high frequency ultrasound

Abstract

Acoustic tweezers are capable of manipulating objects singularly or in a group through both air and water. When compared to other tweezer technologies, such as optical and magnetic tweezers, acoustic tweezers possess a significant advantage in terms of trapping larger objects with stronger forces. Moreover, there is no requirement for trapped samples to be optically transparent or labeled with a magnetic bead. A definitive advantage of single beam acoustic trapping is that it employs only a single transducer. In the current study, we have demonstrated the efficacy of single beam acoustic tweezers (SBAT) in manipulating cells and exploring various biological applications, such as measuring intercellular forces and mechanical properties. This study marks a significant step forward in investigating cell mechanics through the use of high-frequency acoustic tweezers.

Brief Biosketch

Dr. Hae Gyun Lim received the B.S. degree in biochemistry from the University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA, USA, in 2010, and the M.S. and Ph.D. degrees in biomedical engineering from the University of Southern California, Los Angeles, in 2014 and 2017, respectively. From 2013 to 2017, he was a Research Assistant at the NIH Resource Center for Medical Ultrasonic Transducer Technology. He worked as a Research Assistant Professor with the Department of Convergence IT Engineering, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Pohang, South Korea, from 2019 to 2020. He is currently an Assistant Professor in the Department of Biomedical Engineering, Pukyong National University, Busan, South Korea.

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

여성 의공학자
Rising Women in Biomedical Engineering

좌장 : 정윤경 교수 인제대학교, **강윤정 교수** 제주대학교

5월 12일 (금) **국제회의 II 16:00~18:00**

전현정 박사 플라즈맵
Plasma application technology in the medical device industry

백지응 교수 이화여자대학교
Engineering the Cell–Material interface for eell therapy

정아인 교수 KAIST
How does the brain learn better?: the neurobiology of learning to learn and the future of brain health care



전현정 / Hyun Jeong Jeon
팀장 / Team manager
주식회사 플라즈맵 / Plasmapp Co., Ltd.

의료기기 산업에서의 플라즈마 응용 기술
Plasma application technology in the medical device industry

Abstract:
As plasma contains ionized particles with high energy, it can easily react with other materials and chemically change them. One of the most representative medical devices that utilize these characteristics of plasma is a low-temperature plasma sterilizer. After the sterilization process, plasma disassembles the toxic hydrogen peroxide used as a sterilant into non-toxic materials, water, and oxygen. That gives plasma sterilizer has a short purification process time.
In addition, high energy particles within plasma can also promote the activation of the biomaterials. One example is a plasma device that improves the bioactivity of dental implants. When the implant surface is treated with plasma, impurities present on the implant surface can be removed, and the hydrophilicity of the surface can be improved. These results can enhance osseointegration by increasing protein adsorption and osteoblast proliferation.
Considering the highly reactive characteristics of plasma, we can expect that plasma technology have high potential to be applied to more diverse medical device industry applications.

Brief Biosketch
전현정은 상명대학교에서 미생물학 전공으로 박사학위를 수여하였으며 (2017), 플라스틱 분해균의 분해 거동과 분자적 특성에 대하여 연구하였습니다. 현재는 주식회사 플라즈맵에서 적합성 평가팀의 팀장으로, 제품의 FDA 인증 획득을 위한 성능 및 안전성 시험을 관리 및 담당하고 있습니다. / Hyun Jeong Jeon received her Ph.D. in Microbiology from Sangmyung University (2017), and studied the degradation behavior and molecular characteristics of plastic degrading bacteria. She is the team manager of the conformity assessment team at Plasmapp Co., Ltd., and is in charge of performance and safety test to obtain FDA certification for products.



백지응 / Jieung Baek
조교수
이화여자대학교 / 휴먼기계바이오공학부

세포 기반 치료제 응용을 위한 세포-재료 계면 엔지니어링
Engineering the Cell-Material Interface for Cell Therapy

Abstract

A significant portion of biomedical applications necessitates the optimized development of an interface between the cells and the surrounding biomaterials. Therefore, a deeper mechanistic understanding of how the cell behavior is controlled at the molecular level under the desired chemical/physical conditions of biomaterials should lend new insights into the potential future development of biomedical devices or cell therapies. This talk will cover how the cells respond to the diverse properties of, especially, polymeric biomaterials, which encompass the most widespread usage of synthetic and natural materials being used in medical fields today. The polymeric materials were engineered to have different surface energies, chemical functionalities, geometries, mechanical properties, as well as dimensionalities. In particular, integrin-mediated biomolecular processes initiated from the cell-materials interface turned out to play a major role in regulating cellular behaviors. Our findings from this investigation of the interaction between cells and the materials may provide critical guidance as to how the biomaterials for cell therapies or other biomedical devices should be designed.

Brief Biosketch

Prof. Jieung Baek is an assistant professor in the Department of Mechanical and Biomedical Engineering, the ELTEC college of engineering, Ewha Womans University. Dr. Baek earned her B.S., M.S., and Ph.D. in the Department of Chemical and Biomolecular Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technlogy (KAIST), Republic of Korea. She then completed postdoctoral training at University of California, Berkeley, Bioengineering Department, from 2019 to 2023. She started her career as a full-time faculty member in Ewha Womans University since 2023. She has majorly been investigating the role of microenvironmental factors in driving stem cell behaviours to develop biomedical platforms for cell therapy.



정아인 / Ain Chung
조교수 / Assistant Professor
바이오 및 뇌공학과 / Bio and Brain Engineering
한국과학기술원 / KAIST

지속적 인지증강의 신경생리학적 기제와 두뇌건강관리의 미래
How does the brain learn better?: the neurobiology of learning to learn and the future of brain health care

Abstract
Learning and memory are fundamental cognitive processes that allow animals to persistently and stably store information and flexibly adapt to dynamic environments. My research has focused on how persistent changes to circuit functions allow our brain to acquire long-lasting memory while accomplishing sustained cognitive enhancement in new learning. I studied how cognitive control training induces general cognitive enhancement by altering hippocampal neural circuit function beyond forming specific and explicit memories. I showed that cognitive control facilitated learning new tasks and rapidly changed medial entorhinal cortex (MEC)-to-dentate gyrus (DG) synaptic circuit function, resulting in an excitatory-inhibitory sub-circuit change that persists for months. Specifically, cognitive control training increases inhibition that attenuates the DG response to MEC input and, through disinhibition, potentiates the response to strong inputs, pointing to overall signal-to-noise enhancement. Next. I studied whether genetically increasing neurogenesis recruits inhibitory interneuron plasticity in the hippocampus to improve social recognition memory. I found that enhancing neurogenesis promoted social recognition, augmented PV inhibitory contacts in CA2/3 and enhanced functional inhibitory synaptic inputs onto CA2/3. Chemogenetic manipulation of inhibiotory interneuron was sufficient to decrease social interference. These neurobiological findings suggest that sustained circuit function changes store item-event associations and optimize information processing for improving cognition.

Brief Biosketch
2004 년 서울대학교 사회과학대학 심리학과 학사
2006 년 서울대학교 자연과학대학 뇌과학협동과정 석사
2010 년 University of Washington, Dept. of Psychology Master's degree
2019 년 New York University Center for Neural Science Ph.D.
2019-2022 MGH/Harvard Medical School Center for Regenerative Medicine 박사후과정

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

의료기기/규제
Medical Device Regulatory Affairs

좌장 : 김영모 교수 건양대학교

5월 12일 (금) **라운지(1F) 16:00~18:00**

최낙의 박사 (주)팀누비즈
How to improve the reliability of medical devices given the very limited resources of startups

김국한 사무관 식품의약안전처
Reinforcement of post-marketing safety using RWD of medical devices

이상돈 교수 부산대학교
Clinical considerations of SMEs and researchers from the perspective of doctors

박우성 박사 ㈜메드먼츠
Clinical evaluation for medical devices under MDR

How to improve the reliability of medical devices given the very limited resources of startups (스타트업 특성 고려한 의료기기 신뢰성 확보방안)

by Nick Choi (최낙의)

CEO of TEAMNUBIZ and adjunct professor, department of biomedical engineering, KONYANG University, Korea

(Abstract)

Startups with limited manpower and resources need to focus on the essence (why they started this business) and spend a lot of time and effort on reviewing the requirements and design inputs related to the intended use of the products and services they want to provide to the market, in conjunction with the business model, and then, secure the necessary resources for each subsequent stage (development, verification and validation, design transfer, production, and postproduction activity).

Introduction

No matter what medica device you're developing, the first major milestone is usually a proof of concept (PoC). Typically represented by a working prototype or minimum viable product (MVP), which is used to demonstrate possible and potential medical device for customer needs prior to developing a more fully featured product. For startups, once this proof of concept (PoC) phase is successful, full-scale medical device development may begin with minimal seed investment.

A successful PoC or MVP is, in a word, a cause for celebration. Once you finish it, it’s time to enter into the next stage, saying, full-fledged medical device design and development. But how do you go from an minimum viable product to one that can be reliably manufactured at scale? How you choose and execute your next phase would determine whether or not you could get your device to market and succeed in a time and cost-effective manner. This design and development strategy is very critical, especially for startups with very limited manpower and resources.

Development Control Process

Developing a medical device addresses hundreds of tasks, challenges, and regulatory requirements. However, every device starts with a "design and development plan" stage, determining activities from product requirements to postproduction, which is considered the official start of medical device development and is governed by regulatory requirements. Due to the nature of medical devices, where nonconforming products could be dangerous to human life and safety, each country has established regulations on the safety, performance, and reliability of medical devices by law, and manages them through the certification process.

Medical device development must adhere to the following steps set forth by the FDA (FDA 820.30, QSR). The International Organization for Standardization (ISO) also has developed similar quality management system standard which describes the design and development control process in clause 7.3 of ISO 13485. Conformance to these regulatory requirements defined in FDA 820.30 and clause 7.3 of ISO 13485 ensures that the medical device you develop is fit for its intended use and safety.

Following is a brief description of the development control process;

- Development Planning: establish and document development activities, functions and responsibilities impacting device development
- Development Input: determine physical and performance characteristics of a device that are used as a basis for device development.
- Development Output: the results of a development effort at each stage and at the end of the total development, which should meet the development input requirements.

— Development Review: evaluate capability of the development result at each stage of development process and determine whether to go to next stage.

— Development Verification: confirmation by objective evidence that the output meets the input of development.

— Development Validation: comprehensive evaluation whether the performance of the device is appropriate from the user's point of view.

— Development Transfer: transfer development result to production specifications for correct manufacturing.

— Development Change: establish procedures to control all changes before their implementation

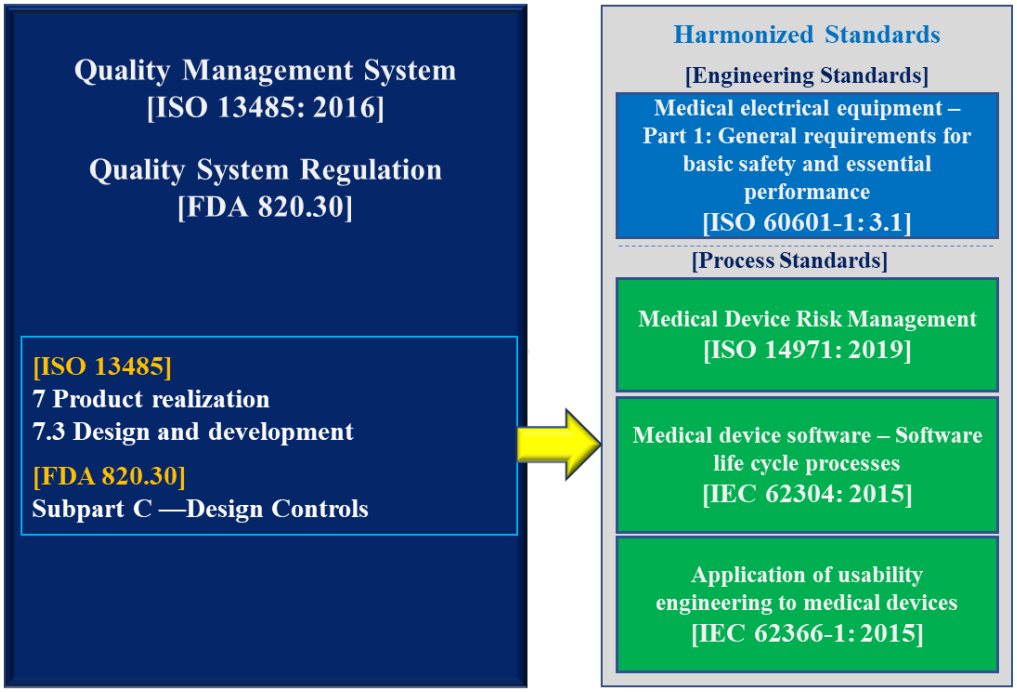
Proof of concept (PoC) or minimum viable product (MVP) is the phase before these eight defined stages. Therefore, the "next step" entails going through each of them, paying close attention to fulfilling all the applicable regulatory requirements.

It's important to keep in mind that each of these stages includes engineering, quality, regulatory, and manufacturing factors, and how you determine these stages could impact how and how quickly you get a competitive medical device placed in the market. Before you fully implement the development control process, you need to stop, think, plan, and budget for each stage.

Harmonization of international standards

In order to develop and manufacture reliable medical devices, you must first establish a stable quality management system. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the International Organization for Standardization (ISO) have developed quality system regulations (QSR, FDA 820) and ISO 13485 (Quality Management Systems), respectively, that describe the requirements for quality management system certification. The development control process is part of this quality management system.

In addition, to ensure the safety, effectiveness, and reliability of medical devices, each stage of the development control process must be aligned with the requirements of the applicable international standards. Typically, the international standards include following harmonized standards having its own purpose;



(Fig-1 Harmonizing structure for securing reliability and conformance of medical device, by Teamnubiz)

- ISO 60601-1: General requirements for basic safety and essential performance
- ISO 14971: Medical Device Risk Management
- IEC 62304: Software life cycle processes
- IEC 62366-1: Usability engineering

These engineering and process standards are appropriately incorporated into each sage of the development control process to ensure that, as development progresses, medical devices fulfilling their intended use can be brought to the market. Figure-1 conceptually illustrates harmonizing structure for securing reliability and conformance of medical device between the development control process of quality management system and applicable international standards.

But for startups, this is never easy because they lack experience and manpower.

Harmonizing strategy for efficient development control Process

How you harmonize the above-mentioned international standards could make a big difference in the efficiency of the documentation and development process for certification. Reflecting the requirements of international standards in the development process separately would be a very difficult task for startups. If these international standards could be reflected in each stage of the development management process along with the establishment of a quality management system, it would help startups to launch safe and effective medical devices in a timely manner.

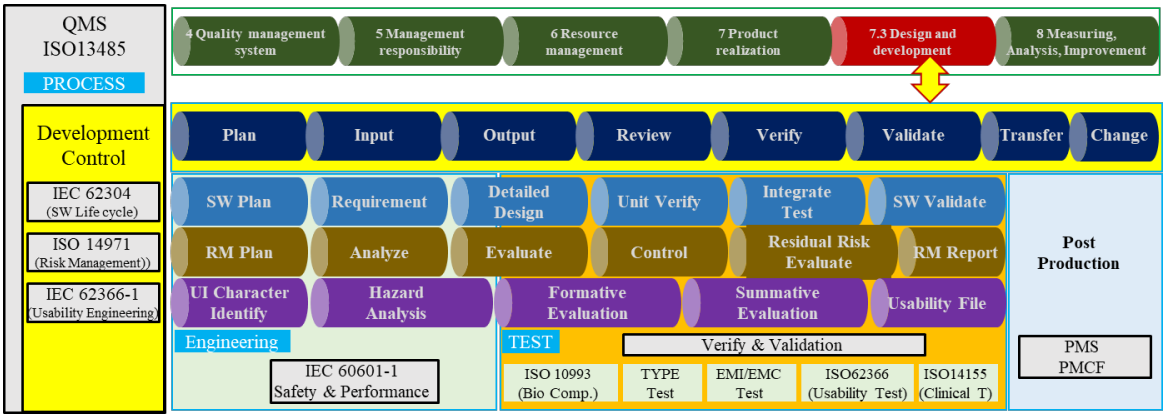
In Fig-2, you can see an example of harmonizing strategy which can be used for the development control process of startups. This example of harmonization strategy above can be implemented in three main steps:

The first step is to integrate international process standards like below into the QMS processes.

- ISO 14971: Medical Device Risk Management
- IEC 62304: Software life cycle processes
- IEC 62366-1: Usability engineering (If the device is in-vitro diagnostics, IEC 61010 should be considered.)

The second step is to incorporate ISO 60601-1, which sets out engineering requirements for safety and performance, into the early stages of the development control process, such as development planning and development input stage.

The final step is to apply the international standards for verification and validation (V&V) to the development control process, as required by the characteristics of the medical device for successful verification and validation. These international standards include ISO 10993 for biocompatibility, ISO 62366-1 for usability test and ISO 14155 for clinical investigation and other tests and practices also used for this step.



(Fig-2 Harmonizing strategy in medical device design and development process, by Teamnubiz)

How to harmonize and incorporate process standards within development control process

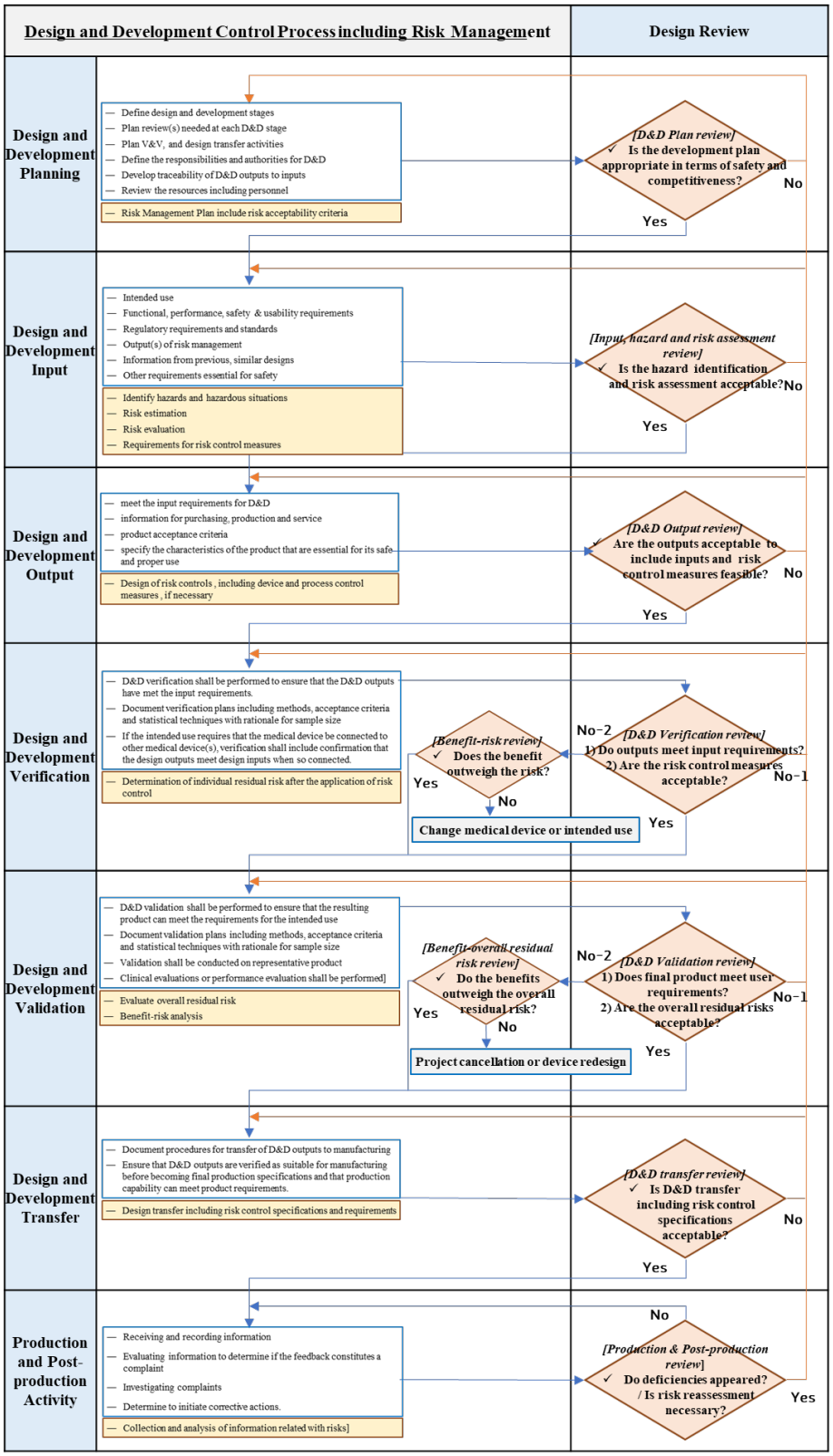
Especially for startups, it is important to integrate applicable process standards into the development

control process because resources are limited and efficient development management is required. A possible example is herewith;

Firstly, we need to integrate the risk management process into the development control process, as shown in Figure 3, so that risk management is part of the activities required at each stage of development control process.

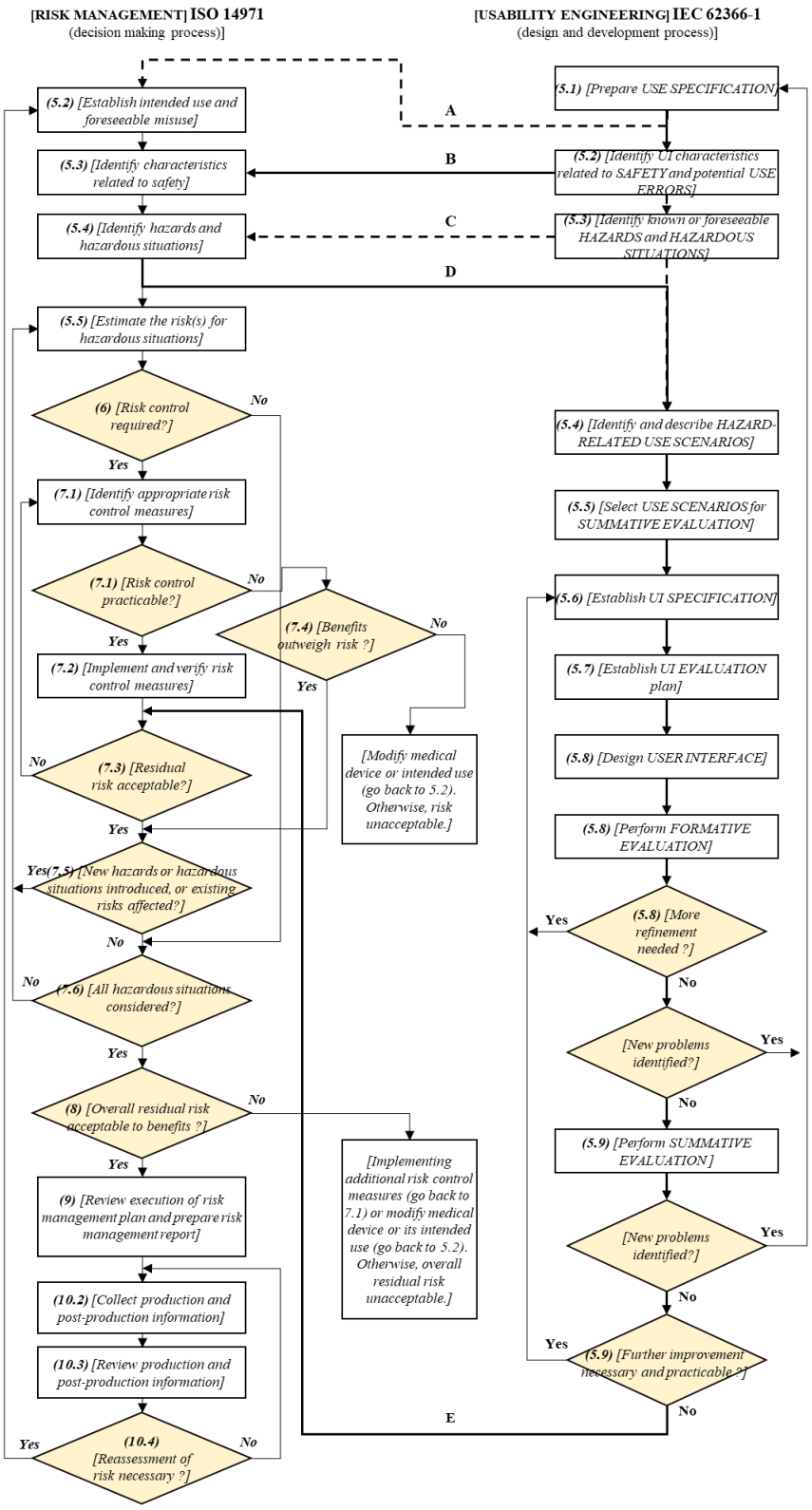
Hazards or hazardous situations are often related to user interface characteristics, so the next step is to integrate the usability engineering process with the risk management process to perform comprehensive risk management, as shown in Figure 4.

Software lifecycle processes is basically part of the concept of the development control process and need to be integrated into each stage of the process.



(Fig-3 Flow for integrating the risk management process into the development control process)

Source: refer IEC 14971:2019(E) and developed by Teamnubiz



(Fig-4 Flow for integrating the usability engineering process into the risk management process)

Source: IEC 62366-1:2015(E) and modified by Teamnubiz

Understanding the correlation between the startup scale-up phases and quality management system

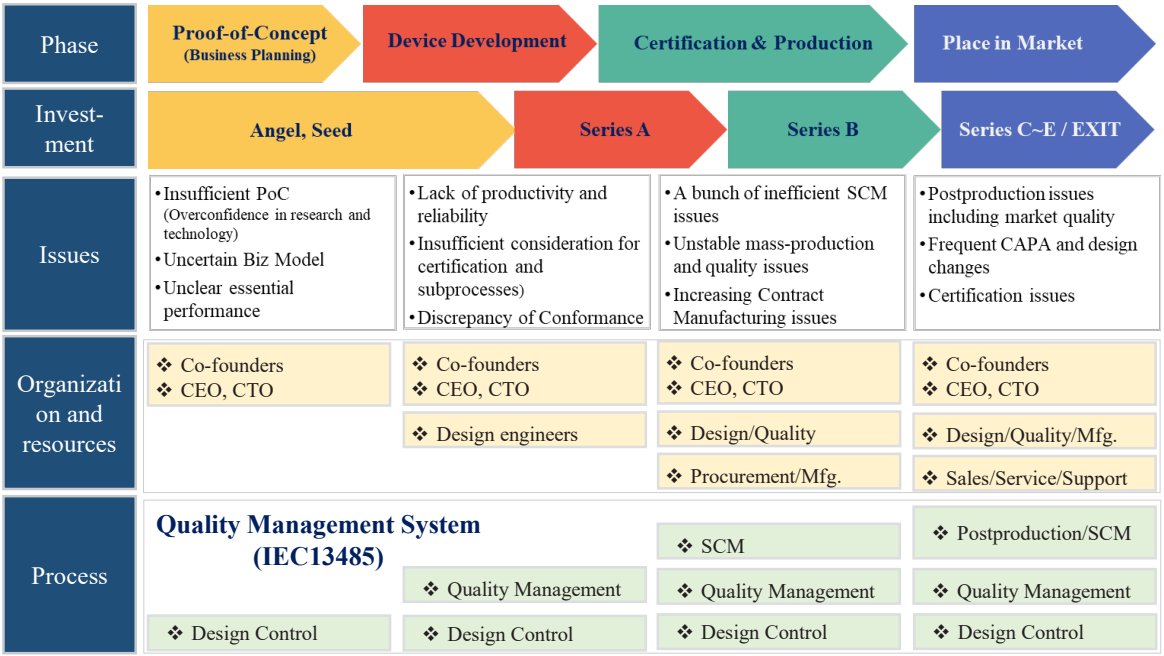
So far, we've seen how an integrated development control process can help ensure conformance to essential requirements to increase the reliability of medical devices.

However, we also realize that this process of development control is the core of the product realization stage defined by the quality management system (ISO 13485) and quality system regulation (FDA 820). After all, through the successful execution of the development control process, we can realize a medical device that is safe, effective, and reliable, which is also connected to the certification of the quality management system such as good manufacturing practice (GMP).

addressing every issues brought at each scale up stage.

However, implementing a reliable medical device by establishing a quality management system and obtaining certification for it is only possible when all of these things are in place at once. In other words, the good manufacturing practice (GMP) confirmation means that all organizations would perform their roles according to the pre-established procedures, and among them, the development team would perform the right activities according to the development control process and the deliverables of products must contain the right documents and records. So, It's a chicken-and-egg dilemma.

Based on our experience in providing certification development support to deep tech startups in



(Fig-5 Correlation between the startup scale-up phases and quality management system, by Teamnubiz)

As mentioned above, reliable medical devices should be based on building a successful quality management system, but what about startups that lack the organization and resources to build one?

As shown in Figure 5, once a medical device startup has a successful proof of concept (PoC), it can raise basic funding and move into the scale-up phase of its business. As they develop their product for certification and raise Series A and latter rounds of funding, they gradually put together necessary manpower and establish organizational structure for

Hongneung Digital Healthcare Special Zone (Hongneung Innopolis) and other innovative medical device startups in Korea, we propose the following thoughts that could be a solution;

Startups with limited manpower and resources need to focus on the essence (why they started this business) and spend a lot of time and effort on reviewing the requirements and design inputs related to the intended use of the products and services they want to provide to the market, in conjunction with the business model, and then, secure the necessary resources for each

subsequent stage (development, verification and validation, design transfer, production, and postproduction activity).

Conclusion

Implementing a reliable medical device is no small job, requiring many tasks to be performed systematically and in accordance with the processes required by international standards and regulations. It's even more challenging for startups with limited organization and resources.

However, the more difficult the task, the more necessary it is to take a back-to-basics, build-up approach. In particular, it is necessary to successfully evaluate the core performance of the medical device that meets user needs, or in other words, the fundamental innovative idea that meets clinical indication or intended use, and then, integrate the development control process with other international standards that must be applied. Once these steps have been taken, it would be possible to attract investment and to seek the assistance of expertise organizations that provide support of full-fledged medical device development including certification to these start-ups.

References;

[1] ISO 13485: Third Edition 2016(E), Quality Management System

[2] ISO 14971: Third Edition 2019(E), Risk Management

[3] IEC 62366-1: First Edition 2015(E), Application of usability engineering to medical devices

[4] IEC 62304: Edition 1.1 2015, Software life cycle processes

[5] FDA 820, Quality System Regulation

[6] DESIGN CONTROL of FDA 21 CFR 820.30, GUIDANCE FOR MEDICAL DEVICE MANUFACTURERS

[7] ISO 14969, Medical devices - Quality management systems - Guidance on the application of ISO 13485:2003

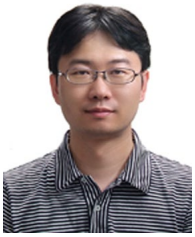
About the Author:

Nick Choi is Chief Executive Officer at Teamnubiz and adjunct professor, department of biomedical engineering, Konyang University, Korea. He is an expert in product development, project management, engineering and quality management system within the medical device and biotech industries. He was at the position of executive vice president with Samsung Electronics, and has established Teamnubiz together with expert engineers from Samsung Electronics with the purpose of technical supporting to innovative deep tech startups. He serves as an advisor for Hongneung Digital Healthcare Special Zone (Hongneung Innopolis) and Korea University Medical Center (KUMC). He is a member of the RA Section of the Korean Society of Medical and Biomedical Engineers. Nick holds a BS in electrical engineering from Korea University. He can be reached at

nick.choi@teamnubiz.co.kr
nickchoi@konyang.ac.kr

and the company Teamnubiz can be referred at

https://blog.naver.com/teamnubiz
www.teamnubiz.com

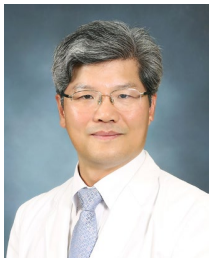


김국한/ Kim Kook-han
의료기술사무관/ Deputy Director
식품의약품안전처/
MFDS(Ministry of Food and Drug Safety)
의료기기안전평가과/
Medical Devices Safety Evaluation Division

의료기기 실사용 정보(RWD, Real World Data)를 활용한 시판 후 안전관리 체계 강화
Reinforcement of post-marketing safety using RWD of medical devices

Abstract
의료기기 허가 후, 유통되는 제품의 안전성 확보를 위해 이상사례 보고, 시판 후 조사, 재평가, 추적관리 및 품목갱신 등 다양한 안전관리 제도가 있으나 이상사례 보고와 같이 보고되는 정보에 의존해야 하는 한계가 있어, 이를 보완하고자 의료 현장에서 발생하는 실사용 정보를 활용할 수 있는 방법을 통해 의료기기 시판 후 안전관리 체계를 강화하고자 함

Brief Biosketch
현재 식품의약품안전처 의료기기안전국(의료기기안전평가과)에 근무하고 있으며, 의료기기 부작용, 품목갱신 및 시판 후 조사(재심사) 업무를 담당하고 있으며, 시판 후 안전관리 강화를 위해 공통데이터모델(CDM, Common Data Model, 환자등록연구 및 건강보험공단 빅데이터 분석 등 의료기기 실사용 정보(RWD) 활용 방안을 모색하고 있음



이상돈 / LEE SANG DON
교수 / PROFESSOR
양산부산대학교병원 비뇨의학과
Dept. of Urology, Pusan, Natonal University Yangsan Hospital
사용적합성평가센터 /
Medical Device Usability Testing Center

의사의 입장에서 본 중소기업 및 연구원들의 임상적 고려사항
Clinical considerations of SMEs and researchers from the perspective of doctors

Abstract
의료기기의 신뢰성을 높이기 위해서는 많은 고려사항들이 필요하지만 기기 자체적으로만 놓고 보았을 때 성능과 사용 인터페이스에 따라 달라진다고 생각합니다. 이러한 점은 기기의 초기 개발단계부터 탄탄히 해야 하고 그 모든 단계에서 필수적으로 의료진의 참여 또한 필요한 부분이 많이 존재합니다. 그 중에서도 그 중요성이 점차 대두되고 있는 사용적합성평가에서의 사례를 중점적으로 소개하면서 의사의 입장에서 본 중소기업 및 연구원들의 임상적 고려사항들을 함께 공유해 보도록 하겠습니다.

해당 기관의 경우 양산부산대학교병원의 부속 연구센터로 병원의 의료진과 다양한 인프라를 기반으로 하여 여러 가지 운영 프로그램과 평가시설을 통해 전 품목의 의료기기를 구분 없이 평가를 수행하고 있습니다. 이렇게 다양한 평가를 수행하면서 기업과 연구원들에게 있어 피하기 어려운 애로사항과 안타까운 점들을 알 수 잇었으며, 이러한 점들을 바탕으로 앞으로의 평가를 수행하는 동안 기관과 연구진들이 갖추어야 할 역량과 개선점 등을 또한 알 수 있었습니다.

의사의 입장에서 본 중소기업 및 연구원들의 임상적 고려사항을 되짚어 보면서 센터와 기업간의 협력을 바탕으로 향후 센터가 나아가야 할 길도 함께 논의해 보고자 합니다.

Brief Biosketch
양산부산대학교병원 병원장 (현재)
/Director of Pusan National University Yangsan Hospital (current)
양산부산대학교병원 비뇨의학과 교수 (현재)
/Professor of Urology at Pusan National University Yangsan Hospital (current)
사용적합성평가센터 센터장 (2017 년 12 월 - 현재)
/Director of Usability Test Center (2017.12 - current)



박우성 / Woosung Park
Ph.D., CEO
㈜메드먼츠/MEDMONTS Co., Ltd.

유럽의 신의료기기법(MDR)에 따른 의료기기의 임상평가
Clinical evaluation for medical devices under MDR

Abstract
The CLINICAL EVALUATION is a systematic and planned process to continuously generate, collect, analyze and assess the clinical data pertaining to a device in order to verify the safety and performance, including clinical benefits, of the device when used as intended by the manufacturer. It should be conducted throughout the life cycle of a medical device. This means that clinical evaluations should be repeated periodically, depending on the risk classification of the device and the identification of new safety and/or performance information. Verification of clinical benefits has significant implications. The SOTA(state of the art), the natural course of the disease, and alternative available treatment options need to be addressed in the clinical evaluation. In cases of high-risk devices, they are subject to high clinical scrutiny by the expert panel under the MDCG(Medical Device Coordinator Group).
For the clinical investigation in (EU) member states, the sponsor shall submit a clinical investigation application including a protocol, safety and performance verification results, technical documents, and a clinical evaluation plan. This means that the purpose of the clinical investigation is to confirm the conformance of the GSPRs(General Safety and Performance Requirements) of the device in question. If the clinical data is not adequate and sufficient evidence in proportion to the manufacturer's claim, it may be problematic in the subsequent clinical evaluation/assessment.

Brief Biosketch
1996-2010: TUV-SUD(유럽의 의료기기 인증기관) 심사원
TUV-SUD (An EU Notified Body) Auditor
2010~: ㈜메드먼츠 대표 (의료기기 해외 인증 컨설팅 서비스)
CEO of MEDMONTS Co., Ltd.
미)FDA, (유럽) CE 마킹, 일본의 규제 승인 등 의료기기의 해외 인증/등록을 위한 컨설팅 서비스
Medical Device Overseas Certification/Registration Consulting services for US FDA, (EU) CE marking, Japanese regulatory approval, and etc.

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

의료인공지능
Medical Artificial Intelligence

좌장 : 양세정 교수 연세대학교, **김재일 교수** 경북대학교

5월 13일 (토) **대강당 10:00~12:00**

한요섭 교수 숭실대학교
Artificial intelligence research and various applications using medical information & big data

황상원 교수 연세대학교
Establishment of lifelog big data platform for digital health big data analysis and AI model development

김지수 교수 부산대학교
Ultrasound-Assisted photoacoustic imaging for complementary analysis

이한상 교수 KAIST
Data augmentation for robust learning in medical imaging



한요섭 / Yoseob Han
조교수 / Assistant Professor
숭실대학교, 전자정보공학부, IT 융합전공 /
IT Convergence Major, Department of Electronic Engineering,
Soongsil University

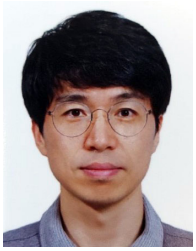
의료 정보 & 의학 빅데이터를 활용한 인공지능 연구 및 다양한 응용
Artificial Intelligence Research and Various Applications using Medical Information & Big Data

Abstract

As artificial intelligence technology has been developed and advanced, it has been applied to a variety of fields, from computer vision processing to natural language processing. In line with this trend, various studies utilizing AI technology have been conducted in the medical field. According to BIS research, as of 2018, Computed Tomography (CT) accounted for the highest proportion of medical AI technology application as an imaging device at 45.8%, followed by Magnetic Resonance Image (MRI) at 25.6%. Furthermore, as of 2018, image analysis accounted for the highest proportion of medical AI applied tasks at 70.4%. This paper will examine medical AI reconstruction techniques for low-dose X-ray CT systems in internal tomography imaging and medical AI analysis and detection techniques for unsuitable mammography images. The medical AI technologies applied to each medical imaging device showed better performance than existing technologies.

Brief Biosketch

2019 KAIST (공학박사)
2019-2020 박사후연구원, Los Alamos National Laboratory, NM, USA
2020-2022 박사후연구원, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, MA, USA
2023 ~ 조교수, 숭실대학교, 전자정보공학부, IT 융합전공



황상원 / Hwang Sangwon
조교수 / Assistant Professor
연세대학교 원주의과대학 /
Yonsei University Wonju College of Medicine
정밀의학과 /
Department of Precision Medicine

디지털 헬스 빅데이터 분석 및 인공지능 모델 개발을 위한 라이프로그 빅데이터 플랫폼 구축
Establishment of lifelog big data platform for digital health big data analysis and AI model development

Abstract

Digital healthcare is rapidly emerging as a fundamental industry in contemporary society, blending healthcare and Information and Communication Technology (ICT) to manage individual health and diseases. The increasing prevalence of big data-driven precision medicine, such as clinical information, genomics, and lifelogs, calls for the development of efficient, demand-oriented healthcare services. To achieve this, it is crucial to secure various lifelog data generated in daily life. However, the current data collection methods primarily rely on doctors and medical staff, limiting continuous participation and utilization by patients or the public. Moreover, domestically collected lifelogs are challenging to use as valuable data due to their fragmented nature, as they are gathered individually by various small and medium-sized businesses and hospitals. With the growing lifespan and rapid aging of the population, medical expenses for chronic diseases are on the rise, necessitating systematic lifelog management to enhance the quality of life. To address this issue, we have developed an integrated management platform capable of handling personal lifelogs, such as those from wearables and social media networks. This platform includes a system designed to collect, analyze, and utilize an individual's health information throughout their lifetime. Multiple companies and organizations are participating as centers to establish an efficient data collection system. Furthermore, we have developed a structure that facilitates integrated research between the platform and these centers. Each center produces and manages medical data, including blood pressure, blood glucose, air quality, metabolic syndrome, auditory function tests, and dietary nutrition information. By leveraging the data accumulated on the platform, we aim to offer customized management services that reduce the direct and indirect social costs associated with chronic disease patients. In the future, we also anticipate developing various business models and creating new value through personalized big data services.

Brief Biosketch

- (현) 연세대학교 원주의과대학 정밀의학과, 조교수
- 연세대학교 원주의과대학 인공지능빅데이터의학센터, 연구교수
- 연세대학교 컴퓨터정보통신공학부 소프트웨어공학연구실, 박사후연구원



김지수 / Jeesu Kim
조교수 / Assistant Professor
부산대학교 광메카트로닉스공학과 /
Department of Cogno-Mechatronics Engineering,
Pusan National University

광음향-초음파 융합 영상의 상호 보완 분석
Ultrasound-Assisted Photoacoustic Imaging for Complementary Analysis

Abstract

Photoacoustic imaging can visualize the optical absorption characteristics of biological tissues *in vivo* by combining the principles of optical and ultrasound imaging techniques. The signal reception and image generation procedure of photoacoustic imaging is almost identical to that of ultrasound imaging. Therefore, the two imaging modalities have widely been invested in a single imaging platform. Although the image formation procedure is similar, the underlying information in the two images is totally different, complementing each other when they merged together. In this presentation, the synergic effects of overlaying photoacoustic and ultrasound images in biological tissues are discussed. The summary of the complementary analyses will show the various strategies for combining structural information with molecular functional information from ultrasound and photoacoustic images, respectively.

Brief Biosketch

Jeesu Kim received his Ph.D. degree in the Department of Electrical Engineering at Pohang University of Science and Technology. He is an Assistant Professor in the Department of Cogno-Mechatronics Engineering at Pusan National University. His research interests focus on the development of non-ionizing and non-invasive biomedical imaging techniques including photoacoustic, ultrasound, and fluorescence imaging, and their applications to clinical studies.



이한상 / Hansang Lee
박사후 연구원 / Postdoc Researcher
한국과학기술원 / KAIST

의료영상에서 강인한 학습을 위한 데이터 증강
Data Augmentation for Robust Learning in Medical Imaging

Abstract
Medical image analysis is a critical component in the diagnosis and treatment of various diseases. However, the limited availability of annotated data poses a challenge in developing high-performance artificial intelligence (AI) models for this task. In this lecture, we will explore the concept and application of data augmentation techniques to enhance the robustness of AI models in medical image analysis. Data augmentation is a crucial strategy for addressing the scarcity of labeled data in the medical domain. By artificially generating new training samples through transformations such as rotation, scaling, and flipping, we can effectively increase the diversity of available data, which ultimately leads to more accurate and generalizable AI models. This lecture will delve into various data augmentation techniques, their practical implementation, and their impact on model performance.

Brief Biosketch
한국과학기술원 전기 및 전자공학 학사 (2011)
한국과학기술원 전기 및 전자공학 석사 (2013)
한국과학기술원 전기 및 전자공학 박사 (2019)
한국과학기술원 정보전자연구소 박사후연구원 재직 중 (2019 ~ 현재)

B.S. in Electrical Engineering, KAIST (2011)
M.S. in Electrical Engineering, KAIST (2013)
Ph.D. in Electrical Engineering, KAIST (2019)
Postdoctoral Researcher, KAIST (2019 ~ Present)

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

의광학
Biomedical Optics

좌장 : 고태식 교수 전북대학교, **이창호 교수** 전남대학교

5월 13일 (토) **국제회의I 10:00~12:00**

김기현 교수 포항공과대학교
High-performance fluorescence microscopy for precision diagnosis and surgery guiding

신재영 교수 원광대학교
Machine learning methods for functional near-infrared spectroscopy

박별리 교수 성균관대학교
Multiscale photoacoustic imaging from molecular scale to macroscopic level

윤영규 교수 한국과학기술원
Large-scale imaging & computing for system neuroscience



김기현 / Ki Hean Kim, PhD
교수 / Professor
포항공과대학교 기계공학과 및 I-Bio /
Dept of Mech Eng & I-Bio / Pohang Univ of Sci and Tech

의료 적용을 위한 고성능 형광 현미경 개발

High-performance fluorescence microscopy for precision diagnosis and surgery guiding.

Abstract

Optical microscopy is a valuable tool for non-invasive early diagnosis and precise cancer surgery guidance via sensitive detection of cellular changes. Fluorescence microscopy, in particular, provides high-contrast cellular information in a high-throughput manner, assuming labeling agent toxicity is not a concern. Our team has been focused on developing high-performance fluorescence microscopy techniques for medical applications. We have developed a high-speed extended depth-of-field microscopy technique for non-contact examination of conjunctival goblet cells and the diagnosis of associated ocular surface diseases including dry eye disease. To achieve clinically compatible and specific labeling of conjunctival goblet cells, we used Moxifloxacin ophthalmic antibiotic solution. The technique has been verified through examination with human subjects. We have also developed open-top light sheet microscopy techniques for rapid and 3D pathological examination of excised specimens during cancer surgery, guiding surgical margin determination. For high-contrast visualization, various extrinsic nuclear labeling agents were employed. The technique's effectiveness has been demonstrated in several cancer specimens, including the skin, pancreas, and prostate.

Brief Biosketch

서울대학교 기계설계학과 학사/석사, MIT 기계공학과 박사, Harvard Medical School (MGH, Wellman Center for Photomedicine) 박사후 과정, 포항공과대학교 기계공학과 조교수/부교수/교수
의생명 광학, 생체 현미경 (공초점 현미경, 이광자 현미경, 빛 시트 현미경, 확장 초점심도 현미경 등) 연구 개발
Current Optics and Photonics, Photonics, Journal of Translational Biophotonics 편집위원



신재영 / Jaeyoung Shin
조교수 / Assistant professor
원광대학교 / Wonkwang University
전자공학과 / Dept. Electronic Engineering

기능적 근적외선 분광법을 위한 머신 러닝 기술
Machine learning methods for functional near-infrared spectroscopy

Abstract

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is a non-invasive neuroimaging technique that measures concentration changes in oxygenated and reduced hemoglobin in the cerebral cortex. Unlike other brain imaging technologies, The fNIRS has been gaining significant attention due to its high ease of use, robustness against motion artifacts, excellent portability, and reasonable affordability. As a result, it has been widely used in various neuro-engineering research areas, such as brain-computer interfaces, medicine, the development of multimodal brain imaging systems, and hyperscanning studies. This presentation covers the overall preprocessing, feature extraction, feature selection, and machine learning algorithms for machine learning using fNIRS signals. Additionally, it examines the impact of the rapid advance of deep learning technology on fNIRS-related research. Finally, we discuss the points to consider when applying deep learning techniques to fNIRS studies.

Brief Biosketch

Dr. Jaeyoung Shin received his Ph.D. from Korea University majoring in computer and radio communication engineering in 2013. Since then, he has worked in the Department of Brain and cognitive engineering. From 2014 to 2016, He was with Berlin Institute of Technology as a postdoctoral researcher. Since 2017, he has worked as a research professor at Hanyang University, Seoul. He focused on developing functional near-infrared spectroscopy and EEG-based brain-computer interface systems. Currently, he has been an assistant professor in the Department of electronic engineering at Wonkwang University, Iksan, Korea since March 2019. His current research topics include brain-computer interfaces and digital therapeutics (DTx) with functional near-infrared spectroscopy.



박별리 / Byullee Park
조교수 / Assistant Professor
성균관대학교 / Sungkyunkwan University
생명물리학과 / Department of Biophysics

다중스케일 광음향 영상: 분자 규모에서 거시적 수준까지
Multiscale Photoacoustic Imaging from Molecular Scale to Macroscopic Level

Abstract

Photoacoustic imaging (PAI) is an advanced non-invasive and non-ionizing biomedical imaging technique that combines the benefits of optical and ultrasound imaging. PAI has the unique advantage of being scalable, allowing for both optical-resolution photoacoustic imaging (OR-PAI) and acoustic-resolution photoacoustic imaging (AR-PAI) depending on the type of focus. OR-PAI can achieve high spatial resolution within the optical diffusion limit (~1 mm depth), while AR-PAI can achieve better acoustic beam focus in deeper tissues (up to several centimeters). This multi-scalability makes PAI a valuable tool for a wide range of biomedical imaging applications, from laboratory research to clinical practice. This talk aims to highlight the benefits of multiscale optoacoustic imaging and present the significant research outcomes associated with this technique.

Brief Biosketch

Dr. Byullee Park is an assistant professor in Department of Biophysics, Institute of Quantum Biophysics at Sungkyunkwan University (SKKU). He studied for his Ph.D. degree and postdoctoral training at Pohang University of Science and Technology (POSTECH) under the supervision of Dr. Chulhong Kim. He also studied for second postdoctoral training as a visiting scholar at Californica Institute of Technology (Caltech) under the guidance of Dr. Lihong V. Wang. His current research interests are developing of novel photoacoustic/optical/acoustic imaging systems and sonoepigenetic platforms. He aims to create new medical value by applying these techniques to the exploration of quantum biophysics.



윤영규 / Young-Gyu Yoon
조교수 / assistant professor
한국과학기술원 / KAIST

시스템 뇌과학을 위한 이미징 및 컴퓨팅 기술
Large-scale imaging & computing for system neuroscience

Abstract
Neuroscience always has been a heavily technology-starved field that has been often revolutionized with the rise of a new technology, and arguably the future advancement of neuroscience will also depend largely on the development of new technologies. Specifically, technologies that allow us to acquire big data from brains and analyze them in an automated fashion would be of great interests for system neuroscience. This talk describes a study that aims to develop microscopy techniques and computational algorithms that are designed to complement with each other to acquire and analyze such large scale datasets with unprecedented throughput and accuracy.

Brief Biosketch
Young-Gyu Yoon is an assistant professor of electrical engineering at KAIST and he holds a joint appointment in the Department of of Semiconductor System Engineering and KAIST Institute for Health Science & Technology (KI HST). He is the leader of the KAIST Neuro-Instrumentation and Computational Analysis lab, an interdisciplinary research group focused on advancing neurotechnology, optical imaging, and computing.

He received the B.S. and M.S. degrees in EE from KAIST, Daejeon, Korea, in 2007 and 2009, respectively, and the Ph.D. degree in EECS from the Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, in 2018. He received the 2009 IEEE Transactions on Circuits and Systems Guillemon-Cauer Best Paper Award for his work at professor SeongHwan Cho's group on mixed-signal CMOS circuit design. During his doctoral studies with Professor Ed Boyden, Yoon developed optical and computational tools for imaging and analyzing brain circuits. Following his Ph.D. studies, he briefly worked as a Postdoctoral Associate at MIT.

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

뇌공학
Brain Engineering

좌장 : 임창환 교수 한양대학교, **전상범 교수** 이화여자대학교

5월 13일 (토) **국제회의II 10:00~12:00**

송강일 교수 부경대학교
Flexible bioelectroncis and brain/pheripheral nerve networking for neurorehabilitation

김철 교수 한국과학기술원
Connection from external setup to deep inside body using wireless power delivery techniques

이승우 교수 한국과학기술원
Micro-coil implants for precise cortical activation

임매순 박사 한국과학기술연구원
Getting the blind to see again: electric stimulation of the retina for artificial vision

강원옥 교수 포항공과대학교
Stimulation strategy with improved neuromodulatory effect for controlling epileptic seizures



송강일 / Kang-Il Song
조교수 / Assistant professor
부경대학교, 스마트헬스케어학부 /
Pukyong national university, Division of Smart healthcare
디지털헬스케어연구센터 / Digital healthcare research center

신경 재활을 위한 유연전자 소자와 뇌/말초 신경계 네트워킹
Flexible bioelectroncis and brain/pheripheral nerve networking for neurorehabilitation

Abstract
Developing clinical-grade electronic medicine for neurological disorders is a challenging task due to the lack of rational material design that mimics the dynamic mechanical nature of the nervous system. Recent bioelectronic works have shown remarkable results by introducing soft and stretchable materials that allow conformal implantation on soft nerve tissues. In addition, soft adhesives have provided a strategy for long-term stable coupling to tissues and sustainable operation during dynamic movements on nerve tissues. Despite these efforts, achieving long-term stability of devices interfacing with the nervous system remains challenging due to material degradation caused by dynamic mechanical deformations in peripheral nerves. To address this challenge, we introduce a new type of soft bioelectronic platform that is both durable and fatigue-resistant, with multi-scale sustainable adhesion. By combining robust tissue adhesion with fatigue-resistant capability, we were able to successfully collect electrophysiological signals generated by various tissues, ranging from rodent sciatic nerve to muscle and brain. Notably, we collected neural signals from a live walking rat, which were analyzed by a deep neural network to accurately predict the joint position. Also, the demonstration of nerve-to-nerve interfacing prove its potential for using in electroceuticals. These results demonstrate that adhesion and fatigue-resistant soft bioelectronics can enable the collection and analysis of large-sized in vivo data, offering a promising avenue for addressing challenges in neurological disorders.

Brief Biosketch
[Research interest]
Intelligent healthcare system (지능형 헬스케어 시스템), Electroceuticals (전자약), Neural interface (신경인터페이스), flexible and stretchable bio electronics (유연전자소자), Neural engineering (신경공학).
[Biography]
He received the Ph.D in electric and electronics engineering from Yonsei university, Seoul, Korea in 2017. From 2017 to 2020, he was a researcher at the Korea institute of science and technology (KIST), Seoul, Korea. From 2020 to 2022, he was a senior researcher at the Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation, Deagu, Korea. Currently, He is an Assistant professor at Pukyong national university, Busan, Korea.



김철 / Chul Kim
조교수 / Assistant Professor
한국과학기술원 / KAIST

외부장비에서 이식형기기로의 무선전력전송 집적회로 시스템
Connection from external setup to deep inside body using wireless power delivery techniques

Abstract
최근 뇌-기계 접속 (Brain-machine interface), 뇌심부 자극 (Deep brain stimulation), 전자약 (Electroceuticals) 등 뇌심부 신호 측정 및 자극을 요구하는 기술들이 점점 발달하고 있으며, 이를 위해 반도체 기술을 활용한 초소형 이식형 시스템 개발을 위해 다양한 연구가 활발히 진행되고 있다. 뇌신호 측정 및 자극을 하는 뉴럴 인터페이스 전자시스템은 반도체 집적회로 설계 기술로 초소형화 할 수 있겠지만, 이를 구동하는데 필요한 전력 공급 방안 기법은 매우 제한적이다. 웨어러블 기기의 경우 배터리를 활용하여 전력을 공급할 수 있겠지만, 이식형 기기의 경우 배터리의 안정성 및 초소형화 어려움으로 인해 배터리 사용이 제한적이며, 이를 해결하기 위해 배터리 없는 이식형 기기들이 개발되고 있다. 본 발표에서는 초소형 이식형 기기로의 무선전력전송의 어려움을 소개하고, 이를 해결하는 최신 연구 결과들을 발표하고자 한다.

Brief Biosketch
Chul Kim (IEEE Senior member) is an Assistant Professor in the Department of Bio and Brain Engineering and the Program of Brain and Cognitive Engineering at the Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, South Korea. He received his Bioengineering Ph.D. degree in 2017 from UC San Diego, La Jolla, CA, USA. From 2009 to 2012, he was with SK HYNIX, Icheon, South Korea, where he designed power management circuitry for dynamic random-access memory. His current research interests include the design of energy-efficient integrated circuits and systems for fully wireless invisible brain-machine interfaces and unobtrusive wearable sensors.

He received a Gold Prize in the 16th Humantech Thesis Prize Contest from Samsung Electronics, South Korea, in 2010, and the 2018 Shunichi Usami Ph.D. Thesis Design Award from the Bioengineering Department at UC San Diego. He was also the recipient of the 2017-2018 IEEE Solid-State Circuits Society Predoctoral Achievement Award. He served as a Guest Editor of IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems (TBioCAS) for the special issue of ISCAS2020. Since 2020, he has served as an Associate Editor of TBioCAS, and as a member of the technical program committee for the IEEE Custom Integrated Circuits Conference (CICC) since 2022. Prof. Kim was the co-editor of High-density integrated electrocortical neural interfaces: Low-noise low-power system-on-chip design methodology (Academic Press, 2019).

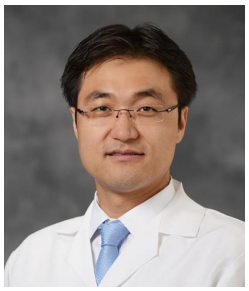


이승우 / Seung Woo Lee
부교수 / Associate Professor
한국과학기술원 뇌인지과학과 /
KAIST, the Dept. of Brain and Cognitive Sciences

마이크로 코일 이식장치를 이용한 뇌피질의 정밀한 활성화 / Micro-coil Implants for Precise Cortical Activation

Abstract
Electrical stimulation of the primary visual cortex (V1) via intracortical electrodes has the potential to restore vision to those with a wide range of visual impairments, including traumatic eye injury and optic nerve injury/disease. However, the effectiveness remains limited in part due to the inability of conventional electrodes to selectively activate specific sub-populations of cortical neurons as well as the complex biological reactions that diminish the viability of electrodes over time. Recent demonstrations that magnetic stimulation from a micro-coil can selectively activate vertically-oriented cortical pyramidal neurons (PNs) while avoiding horizontal passing axons suggest the possibility that a coil-based approach may overcome some of those limitations. In this talk, I will introduce a novel micro-magnetic stimulation technology based on intracortical micro-coils to enhance the effectiveness of cortical visual prostheses.

Brief Biosketch
Seung Woo Lee is an Associate Professor in the Department of Brain and Cognitive Sciences at KAIST. He received the B.S. degree in the School of Electrical Engineering and Computer Science (EECS) from Seoul National University (SNU), Seoul, Korea, in 2003. He received the Ph.D. degree in the EECS from the SNU (Advisor: Prof. Sung June Kim), in 2010. He trained as a Research Fellow from 2011 to 2015 in Dr. Fried lab in Department of Neurosurgery at Massachusetts General Hospital (MGH) and Harvard Medical School, Boston, MA. Prior to joining KAIST in 2023, he was an Instructor in Neurosurgery (2015-2018) and an Assistant Professor of Neurosurgery (2018-2023) at the MGH and Harvard Medical School. Dr. Lee has extensive experience in neural prosthetics (retinal implants and deep brain stimulation) and brain-computer interfaces. His research interests include development of implantable & wearable medical devices (Bioelectronics) as well as effective electric/magnetic neural stimulation & recording strategy (Neurophysiology). He is the recipient of a NIH R01 research funding (USA), and a Department of Defense (DoD) - Vision Research Program (VRP) funding (USA).



임매순 / Maesoon Im
책임연구원 / Principal Research Scientist
한국과학기술연구원 뇌과학연구소 / Brain Science Institute,
Korea Institute of Science and Technology (KIST)
과학기술연합대학원대학교, 바이오메디컬융합전공 /
Division of Bio-Medical Science & Technology, University of Science & Technology (UST)

망막 전기 자극에 의한 인공 시각 기술

Getting the Blind to See Again: Electric Stimulation of the Retina for Artificial Vision

Abstract

In the past decade, microelectronic retinal prostheses have demonstrated somewhat useful level of artificial vision in individuals blinded by outer retinal degenerative diseases such as retinitis pigmentosa (RP) or age-related macular degeneration (AMD). Despite impressive clinical outcomes, the restored vision is still far removed from the normal vision. The biggest challenge stems from the remarkably complex structure of the retina. For example, the retina has more than a dozen different types of retinal ganglion cells (RGCs) including ON and OFF types detecting brightness increment and decrement, respectively. For the improved quality of artificial vision, it is crucial to bring electrically-elicited neural activities more in line with the physiological signaling patterns of the healthy retina. This talk will present how varying electric stimulation parameters modulate responses differently in ON and OFF RGCs in the retina. The talk will also cover reduced spiking consistency in ON and OFF RGCs as retina degenerates.

Brief Biosketch

Maesoon Im is a Principal Research Scientist at Brain Science Institute, KIST (Korea Institute of Science and Technology), Seoul, South Korea. He is also an Associate Professor of Bio-Medical Science & Technology Division, UST (University of Science & Technology). He received his B.S. and Ph.D. degrees in Electrical Engineering from KAIST, Daejeon, South Korea. Then, he was a postdoctoral research fellow in the Department of Electrical Engineering and Computer Science at the University of Michigan, Ann Arbor. At the University of Michigan as well as at KAIST, he fabricated various micro-/nano-devices for neuroscientific and biological applications. To add neuroscience expertise, he studied retinal prosthetics and visual neuroscience as a Research Fellow in the Department of Neurosurgery at the Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital. He began his principal investigator (PI) career as an Assistant Scientist in the Department of Ophthalmology at Henry Ford Health System, Detroit, Michigan. He was also with Wayne State University as an Adjunct Assistant Professor in the Department of Anatomy and Cell Biology and in the Department of Electrical and Computer Engineering.



강원옥 / Wonok Kang
박사후연구원 / Postdoctoral Researcher
포항공과대학교 / POSTECH
IT 융합공학과 / Department of Convergence IT Engineering

간질 발작 조절을 위한 신경 조절 효과가 향상된 자극 전략 개발
Stimulation strategy with improved neuromodulatory effect for controlling epileptic seizures

Abstract

Epilepsy is a neurological disorder affecting millions of people worldwide, and its high irregularity and unforeseeable nature often result in physical injuries and can severely disrupt a person's daily life. Electrical stimulation is an alternative therapeutic option for patients who are refractory to medication. In particular, direct electrical stimulation of the seizure focus can terminate epileptic oscillations, but it is thought to be impractical for the hippocampus, the most prevalent seizure focus in temporal lobe epilepsy (TLE) due to its large size and elongated shape. Here, we present a new electrical stimulation strategy for the precise and selective modulation of the hippocampus to terminate epileptic seizures. Our proposed method, called 'sequential narrow-field stimulation', terminates electrographic seizures, and alleviates physiological and histological responses after seizure episodes, by focusing stimulus energy at the spatially extensive hippocampal structure. We tested the efficacy and safety of our method in a rodent model of TLE. Through various in vivo and in silico approaches, our proposed modality demonstrates spatiotemporal preciseness and selectiveness for modulating the pathological target region which may have potential for further investigation as a therapeutic approach.

Brief Biosketch

Wonok Kang is currently a postdoctoral researcher under the supervision of Prof. Sung-Min Park in the Department of Convergence IT Engineering at POSTECH, South Korea. He received his B.S. degree in School of Electronics Engineering from Kyungpook National University, South Korea, in 2017. He received his Ph.D. in School of Interdisciplinary Bioscience and Bioengineering from POSTECH, in 2023. His main research interests include neurostimulation and implantable medical device.

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

(SP) (주)비알프레임 S.Pin, 한국마이크로소프트

좌장 : 나승대 교수 경북대학교병원

5월 11일 (목) **국제회의I 15:30~17:30**

김진우 매니저 한국마이크로소프트
Digital transformation with Microsoft (Azure OpenAI, Azure Databricks, M365)
Microsoft 365 for Healthcare

강희재 연구소장 비알프레임
Azure Open AI with ChatGPT

강희재 연구소장 비알프레임
The Strongest of the Analytics platform : Azure Databricks



강희재 / Kang Heejae
연구소장 / Head of R&D (CTO)
㈜비알프레임/BRFrame Inc

Microsoft 와 함께하는 디지털혁신(Azure OpenAI, Azure Databricks, M365)
Digital transformation with Microsoft (Azure OpenAI, Azure Databricks, M365)

Abstract
빠르게 변화하고 있는 헬스케어 시장에서 Microsoft 의 디지털 혁신 기술을 이용하여 디지털혁신의 가속화 방법에 대해 소개합니다.
세션에서는 Microsoft 의 최신 기술에 대해 Microsoft 총판사인 S.Pin 테크놀로지와 기술파트너인 ㈜비알프레임에서 소개합니다. 업무 생산성 향상을 도와주는 M365(Copilot) 솔루션과 최근 세상을 놀라게 한 챗 GPT 같은 서비스들을 안정적으로 사용이 가능한 Azure OpenAI 서비스와 정형/비정형 등, 데이터레이크하우스 구성 및 AI/ML 을 지원하는 단일화된 통합분석 플랫폼인 Azure Databricks 에 대해 살펴보게 됩니다.
참가자들은 Microsoft 의 디지털 혁신 기술을 활용한 헬스케어 연구활용 혁신의 가능성과 활용에 대한 이해도를 높일 수 있을 것입니다.
1. Microsoft 365 for Healthcare : Microsoft 의 업무혁신 도구인 M365 솔루션 소개
2. ChatGPT 와 함께하는 Azure OpenAI : 챗 GPT 를 개발한 Open AI 의 기술을 신뢰성 있는 Azure 에서 활용할 수 있는 Azure OpenAI 서비스 소개 및 활용 Demo
3. 분석플랫폼의 강자 Azure Databricks : 데이터레이크하우스를 완벽히 지원하는 Azure Databrics 플랫폼 소개 및 활용 Demo - 데이터의 여정(수집/적재, 분석, MLOps)

Brief Biosketch
현)비알프레임 전무(연구소장)
전)디에스이트레이드, 삼양데이터시스템, 신세계I&C, 윌러스 등 패키지 솔루션 개발 및 컨설팅 (25년)
(전문분야) Microsoft AI/Machine Learning, IoT, Microsoft Data Platform/AI/ML, SCM 전문
(논문) Machine Learning for Depression Prediction Using Ecological Momentary Assessment and Actiwatch Data of Older Koreans Living Alone,JMIR,2019.09
(프로젝트) 다수의 고급 분석 프로젝트 수행(빅데이터 분석, ML/AI 모형 개발)
: 연세의료원, 삼성서울병원, 현대차, 포스코, LS산전, 현대모비스, 풀무원, 삼양사, 오뚜기 등
(교육) 한국마이크로소프트 빅데이터 플랫폼/머신러닝 교육 진행(공공, 제조 등)
: (AI School) 한국교통연구원, 서울아산병원, NIA, 충북테크노파크 등 다수 기관
: (인력양성) NIPA 산업전문이력 AI 교육, 창진원 글로벌사관학교, 한양대 빅데이터분석가 과정

(SP) 대구경북첨단의료 산업진흥재단 (K-MEDI hub)

좌장 : 이은희 부장 K-MEDI hub

5월 12일 (금) **대강당 16:00~18:00**

김민성 연구원 K-MEDI hub
Fabrication of 3D fibrous collagen scaffold using electrohydrodynamic printing process

최종률 선임연구원 K-MEDI hub
A study on safety and efficacy of transcranial alternating current stimulation using small and middle animal photothrombotic stroke models

정의성 책임연구원 K-MEDI hub
Experience in Developing a Bone Conduction Implant at K-MEDI hub



김민성/Minseong Kim
연구원/Researcher
대구경북첨단의료산업진흥재단/
Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation
첨단의료기기개발지원센터/
Medical Device Development Center

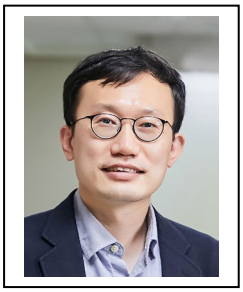
전기수력학 젯 프린팅 공정을 이용한 3 차원 콜라겐 섬유구조체 제작/ Fabrication of 3D fibrous collagen scaffold using electrohydrodynamic printing process.

Abstract

Collagen is a main component of the extracellular matrix that performs a vital role in maintaining tissue structure and regulating its function. Tissue engineers are exploring the production of collagen fibrous structures using the electrospinning process, given the fibrous form of the extracellular matrix. However, due to the limited capability of the electrospinning process to produce only two-dimensional mat structures, it has limitations in applications involving the human body, which is composed of three dimensions. To overcome this limitation, we have developed a three-dimensional fiber structure with controlled pores and a hierarchical structure using an electrohydrodynamics printing process. The 3D fibrous structure demonstrated excellent mechanical flexibility, recovery ability and showed high cell activity compared to the control groups, which included electrospun and 3D printed collagen. Furthermore, the 3D fibrous collagen structure can be injected using a syringe. We cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells on the 3D fibrous collagen structure for one and three days. The cultured stem cells were well protected during the injection process.

Brief Biosketch

Minseong Kim is a Ph.D. researcher at the Advanced Biomaterials Team of Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation (K-MEDI hub). His research interests include organoids, 3D bioprinting, electrospinning, 3D nanofibers, tissue regeneration, and artificial organs, with a particular focus on the development of artificial tissue for organ-on-a-chip applications. His recent research involves the fabrication of 3D fibrous collagen using an electrohydrodynamic jet printing system.



최종률 / Jong-ryul Choi
선임연구원 / Senior Researcher
대구경북첨단의료산업진흥재단 /
Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation
(K-MEDI hub))
첨단의료기기개발지원센터 /
Medical Device Development Center

소동물 및 중동물 뇌졸중 모델 개발 및 이를 활용한 경두개교류전기자극의 안전성, 유효성 분석 연구
A study on safety and efficacy of transcranial alternating current stimulation using small and middle animal photothrombotic stroke models

Abstract
Transcranial electrical stimulation (tES) is one of the nonpharmacological treatments to treat and relieve various brain diseases and their complications. tES has merits of overcoming shortages of existing pharmacological treatments. On the other hand, since tES is a novel therapeutic technique, detailed studies at preclinical and clinical stages for acquiring safety and efficacy are required. To address this issue, we investigated small (rat) and middle (rabbit) animal photothrombotic stroke models and a study was conducted to confirm a safety and efficacy of 10 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS), one of the tES, in a preclinical stage. To ensure safety and efficacy of tACS in certain conditions, we employed magnetic resonance brain imaging, histopathological brain tissue imaging, and immunofluorescence imaging. We are confident that these research modalities and results will be helpful in studies of nonpharmacological stimulation treatments for brain diseases such as electroceuticals.

Brief Biosketch
Jong-ryul Choi received the B.S. and the Ph.D. degrees in electrical and electronic engineering from Yonsei University, Republic of Korea. Since 2013, he has been a researcher in the medical device development center of Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation (K-MEDI hub), Republic of Korea. His research interests include therapeutic stimulation techniques, especially, optoceuticals, biomedical optics, nanophotonics for medical applications, and machine-learning assisted biophotonic sensing/imaging techniques. He has also served as a topical editor for Sensors-MDPI since 2020 and as a review editor for Frontiers in Medical Technology (Session: Diagnostic and therapeutic devices) since 2021.



정의성/Euisung Jung
책임연구원
대구경북첨단의료산업진흥재단/
Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation
첨단의료기기개발지원센터/
Medical Device Development Center

케이메디허브에서 이식형 골전도 보청기를 개발한 경험
Experience in Developing a Bone Conduction Implant at K-MEDI hub

Abstract
이식형 보청기는 일반적인 공기전도형 보청기로는 보상할 수 없는 난청 영역을 해소하는 또다른 대안으로 개발되고 있는 청각보조기기이다. 다양한 이식형 보청기 중 이식형 골전도 보청기는 국내에서는 최초로, 전세계적으로는 두번째로 K-MEDI hub가 관련 연구기관들과 개발 중인 3등급 의료기기이다.

정확한 소리를 구분하는 청음 명료도를 확실하게 개선할 수 있는 특징 등을 가지는 이식형 골전도 보청기는 음성신호처리 외부장치와 체내에 이식되어 음성신호를 진동으로 변환하는 내부장치로 구성된다. 본 시스템은 무지향성과 지향성 설정기능을 구현하였고, 8채널 이득감도 특성 조절 기능과 64밴드의 이퀄라이저 기능을 구현하였으며, 250Hz부터 8000Hz 까지의 주파수대역을 가지고 있으며, 35dB 이상의 최대출력 특성을 가지고 있다. 양방향 코일의 AM 변조를 통해 전력과 데이터가 동시에 넘어가도록 기술구현을 하였으며, 체내기는 이식가능한 재료와 실리콘을 바탕으로 밀봉을 위한 피드쓰루, 레이저 웰딩 기술을 적용하였다. 그리고 공동연구기관의 골전도 진동체 기술을 적용하여 최종 체내기를 구현하였으며, 전체 이식형 골전도 보청기 시제품을 제작하였다. 본 연구를 수행하면서 K-MEDI hub 에서는 회로설계, 기구설계, 디자인, 전자파 노이즈 분석, 전자파 노이즈 디버깅, 비임상 실험과 기술문서 작성 지원 등 다양한 인프라를 연구개발에 활용할 수 있었기 때문에 현재의 기능을 개발 할 수 있었다고 생각한다.

Brief Biosketch
정의성 책임연구원/ 생체신호기반 유헬스케어 의료기기 연구 개발, 이식형 보청기 연구

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

Student Award Session I

적은 양의 저해상도 피질전도 데이터를 이용한 딥러닝 기반 발화 단어 합성

황지훈[1], 이홍상[2], 임창환[1, 2, 3*]

한양대학교 융합전자공학과[1]

한양대학교 인공지능학과[2]

한양대학교 바이오메디컬공학과[3]

Synthesis of Spoken Words from Low-Density Electrocorticography with a Small Amount of Training Data Using Deep Neural Network

Jihun Hwang[1], Hongsang Lee[2], and Chang-Hwan Im[1, 2, 3*]

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

[2] Department of Artificial Intelligence, Hanyang University, Korea

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

*ich@hanyang.ac.kr

Abstract

In this article, we synthesized spoken words from low-density ECoG with a small amount of training data. We synthesized spoken words from two participants' data with only seven or eight ECoG electrodes placed on the sensorimotor cortex. We applied an optimized long-short-term memory network as the deep learning model. The synthesized Mel spectrograms showed close similarity to the original Mel spectrograms even when 108 spoken Korean words were employed.

1. 연구 배경

뇌-컴퓨터 인터페이스(Brain Computer Interface, BCI)는 버튼이나 터치, 음성인식 등 일상적으로 사용하는 기기조작법을 사용하지 않고 뇌파를 통해 사용자의 의도를 파악하여 의사소통 혹은 기기 제어를 할 수 있도록 하는 기술이다. [1]. BCI에서 가장 빈번히 사용되는 패러다임 중 하나는 EEG를 기반으로 하는 정상 상태 시각 유발 전위(Steady State Visually Evoked Potential, SSEVP) 이다. SSVEP는 다른 BCI 패러다임에 비해 정보 전달 속도(Information Transfer Rate, ITR)가 높다는 장점이 있다. 이러한 특성을 활용하여 SSVEP 기반 키보드를 통해 대화를 시도하는 연구가 있다 [2]. 하지만 이러한 방법은 하나의 글자를 타이핑하는 데에 걸리는 정해진 시간이 있어 실제 대화나 채팅에 비해서는 속도가 현저하게 떨어진다. 이러한 한계를 극복하기 위해서는 뇌파로부터 직접 말하고자 하는 음성을 생성하는 방식이 필요하다.

발화 BCI(Speech BCI)는 뇌파에서 직접 발화하고자 하는 음성을 생성하기 위한 BCI 방식이다. 최근 몇몇 연구들은 감각운동겉질(sensorimotor cortex, SMC)의 뇌피질전도(electrocorticography, ECoG)를 활용하여 구분 가능한 음성을 합성하는데 성공하였다 [3]. 하지만 이러한 연구들은 긴 음성 데이터를 녹음하였고 고밀도의 ECoG 전극을 사용하였다. 본 연구에서는 저밀도 ECoG 전극과 약 100개 단어 정도의 적은 양의 훈련 데이터를 사용하여 딥러닝을 이용한 단어의 발화 음성 합성을 시도하였다.

2.연구 방법

총 9명의 피험자가 실험에 자원하였다. 각 피험자는 모니터에 제시된 108개의 한국어 단어를 발화하였다. 피험자들은 1초간 고정 십자를 응시한 후 모니터에 제시된 단어를 3초 이내에 발화하도록 지시 받았다. 모든 ECoG 전극은 의료 목적으로 삽입되었으므로, 피험자별로 각기 다른 영역에 배치되어 있다. ECoG 데이터는 Neuvo 시스템(Compumedics Neuroscan)을 이용하여 2,000 Hz의 샘플링 주파수로 측정되었다. 발화 음성은 48 kHz의 샘플링 주파수의 마이크를 사용하여 녹음되었다.

9명의 피험자 중 그림 1과 같이 ECoG 전극이 SMC에 배치된 두 명의 피험자 데이터가 분석에 사용되었다. 측정된 ECoG 신호는 4차 영위상 버터워스 고주파 통과 필터로 필터링 된 후 common average reference (CAR)이

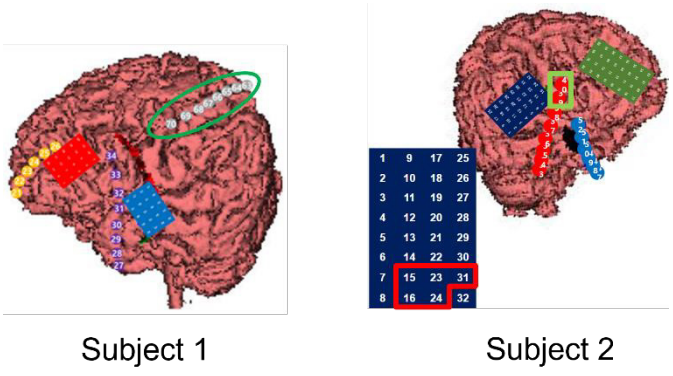


그림 1. 전극 배치와 사용한 전극

적용되었다. 이후 70 ~ 200 Hz의 차단 주파수를 가진 2차 버터워스 대역통과 필터를 사용하여 ECoG의 고-감마 (high-gamma) 주파수 성분을 추출하였다. 연산량을 줄이기 위하여 힐베르트 변환 (Hilbert transform)을 사용하여 포락선 (envelope)을 구하였고, 이후 200 Hz로 다운샘플링 하였다.

발화 음성은 16 kHz로 다운샘플링 하였다. 이후 25 ms 크기의 윈도우와 5 ms 간격으로 80 멜 스펙트로그램 (Mel-spectrogram)을 구하였다. 멜 스펙트로그램의 크기는 최소값이 0.01이 되도록 제한(clipping)한 이후 데시벨 (dB) 스케일로 변환되었다 [4].

ECoG 신호로부터의 음성 합성에 사용한 모델은 2개의 선형 레이어와 3개의 장단기 메모리 (long-short-term memory, LSTM) 레이어로 구성되어 있다. 각각의 선형 레이어는 각각 시간 차원과 채널 차원을 따라 적용되었다. 107개의 단어가 훈련에 사용되었고, 나머지 한 개의 단어가 검증에 사용되었다.

3. 연구 결과

그림 2는 두 피험자 음성의 원 멜 스펙트로그램과 모델을 통해 생성한 멜 스펙트로 그램이다. 음성 합성 시 멜 스펙트로그램의 최소값 제한으로 인해 발생하는 배경 소음이 있어, 소음 감쇠 (noise reduction)를 적용하였다. 훈련된 딥러닝 모델은 성공적으로 스펙트로그램을 원본과 유사하게 합성하였다. 합성된 음성은 단어를 구분할 수 있는 수준이다.

4. Acknowledgements

본 연구는 산업통상자원부의 재원으로 산업기술알키미스트프로젝트 (Alchemist Brain to X, B2X) 지원(1415181023)을 받아 수행되었음.

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] M. Nakanishi, Y. J. Wang, X. G. Chen, Y. T. Wang, X. R. Gao, and T. P. Jung, "Enhancing Detection of SSVEPs for a High-Speed Brain Speller Using Task-Related Component Analysis," (in English), IEEE T Bio-Med Eng, vol. 65, no. 1, pp. 104-112, Jan 2018, doi: 10.1109/Tbme.2017.2694818.

[3] G. K. Anumanchipalli, J. Chartier, and E. F. Chang, "Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences,", Nature, vol. 568, no. 7753, pp. 493-+, Apr 25 2019, doi: 10.1038/s41586-019-1119-1.

[4] J. Shen et al., "Natural Tts Synthesis by Conditioning Wavenet on Mel Spectrogram Predictions,", 2018 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (Icassp), pp. 4779-4783, 2018. [Online]. Available: <Go to ISI>://WOS:000446384604189.

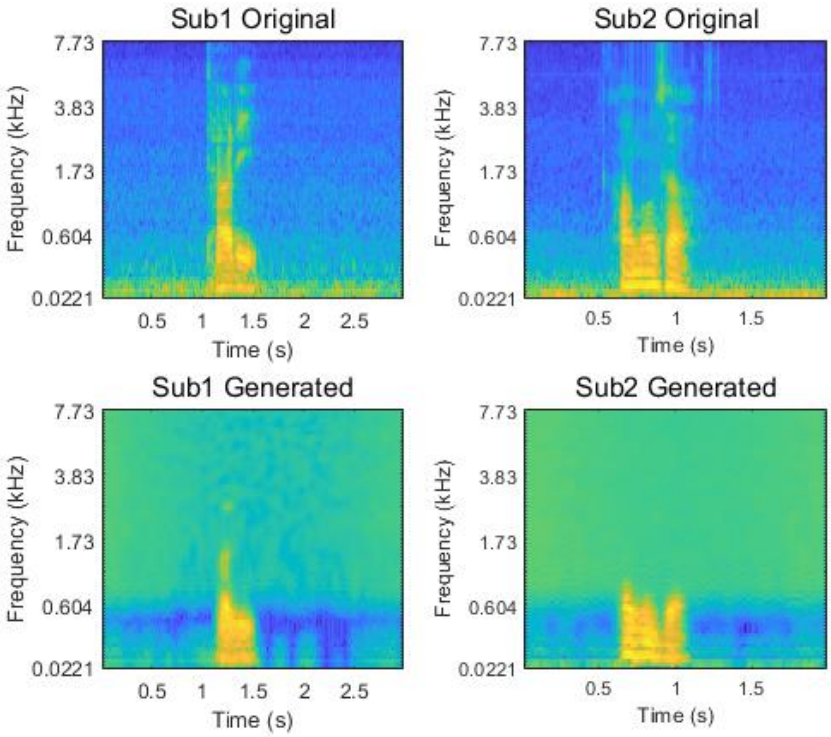


그림 2. 각 피험자의 원본 멜 스펙트로그램과 합성된 멜 스펙트로그램

3차원 스페로이드 모델에서 전기 자극이 신경 가소성과 이동성에 미치는 영향

고은민[1*], 박은영[1], 고웅현[1], 신현정[1†]

한국과학기술원 기계공학과 [1]

Effect of electrical stimulation on neuroplasticity and motility in a three-dimensional spheroid model

E. M. Ko [1], E. Y. Park [1], U. H. Ko [1] and Jennifer H. Shin [1†]

1Dept. of Mechanical Engineering, KAIST, Republic of Korea

† Corresponding author, j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

The neurological responsiveness of the brain to extrinsic electrical stimulation has rendered it a significant domain of investigation. Studies have demonstrated that extraneous electrical stimulation can yield psychological and pathological outcomes. Nonetheless, a lack of comprehension regarding the effects of electrical stimulation on the brain impedes its clinical implementation. This issue arises from the limitations inherent in present models utilized to examine electrical stimulation. Thus, in this investigation, we developed a brain model utilizing three-dimensional spheroids. Upon subjecting the spheroids to electrical stimulation, an enhancement in neuroplasticity was detected. Additionally, the motility assessment and genetic analysis predicted and confirmed changes in junctional proteins. Therefore, our study suggests that using 3D spheroids as a model could expand the scope of investigating the mechanism of electrical stimulation through motility evaluation.

1. 연구 배경

세포들의 기능 발현 및 유지를 위해서는 세포 간의 상호작용이 필수적이다. 이러한 상호작용은 힘의 전달 혹은 호르몬의 이동과 같은 물리적 혹은 화학적 방법을 주로 이용하고 있다. 뇌도 다른 장기들과 같이 위에 언급한 상호작용 방식을 활용한다. 하지만 다른 장기들과 다르게 뇌는 높은 농도의 이온에 노출되어 있으며 이들을 활용한 전기적 방식의 상호작용이 주를 이룬다. 그에 따라 전기적인 상호작용은 간단한 세포-세포 사이 상호작용으로 시작하여 결과적으로 사지의 움직임이나 이성적인 판단과 같은 고등 사고에 이르기까지 뇌에서 기인한 모든 활용에 영향을 주고 있다.

앞서 말한 뇌의 전기적 특성으로 인해, 뇌는 외부 인가 전기 자극에 상당히 민감하게 반응하며 이에 반응하여 다양한 변화를 보여준다. 외부 인가 전기 자극은 기억, 인지, 사고의 억제 혹은 활성화에 영향을 미치거나[1] 우울증, 뇌졸중, 파킨슨 병의 치료에 활용되는 등[2] 다양한 방식으로의 활용이 연구되고 있으며 유의미한 결과를 도출하였다.

하지만 희망적인 결과에도 불구하고 임상에서는 매우 제한적 방식의 전기 자극만이 제한적인 상황에서 활용되고 있으며 이는 전기 자극이 뇌에 영향을 주는 메커니즘에 대한 정보가 부족하기 때문이다.

메커니즘에 대한 부족한 정보는 현재 전기 자극의 연구에 활용되는 모델의 한계로부터 기인한다. 전기 자극의 연구를 위해 현재 동물 모델과 2차원 생체 외 모델을 주로 활용하고 있다. 하지만 동물 모델의 경우 환자와 상당히 유사한 반응을 확인할 수 있다는 장점이 있지만 너무 많은 변수와 이미징의 어려움으로 인해 메커니즘 연구에 한계가 있다. 동물 모델을 뒷받침하기 위해 2차원 생체 외 모델이 사용되고 있지만 생체 내와는 다른 환경으로 인해 결과의 신뢰도가 의심받고 있다.

그렇기에 이번 연구에서는 3차원 스페로이드를 활용하여 생체 외 뇌 모델을 제작하고 이를 기반으로 전기 자극이 뇌세포에 미치는 영향을 운동학적, 유전학적 관점으로 확인하고자 한다.

2.연구 방법

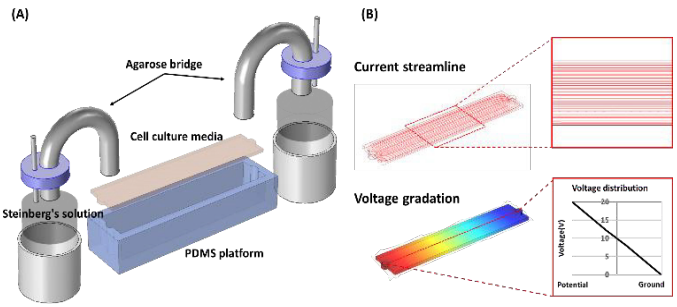


그림 1. 전기 자극 플랫폼. (A) 전기 자극 플랫폼의 구조 및 구성 (B) 플랫폼 내의 전류 및 전압 변화 시뮬레이션 결과

신경세포의 경우 생후 1일차의 쥐의 대뇌 피질에서 추출하였으며 37°C, 5% CO2 조건의 2% B-27™ Supplement (50X), 1% GlutaMAX™ Supplement, 그리고 1% Penicillin/Streptomycin를 포함한 Neurobasal™ Medium에서 배양, 유지되었다. 스페로이드를 제작하기 위해서 세포 혼탁액을 96-well Corning® Ultra-Low Attachment Dish에 7일간 배양하였으며 이 후 조건에 따라 2.0V/cm 15분 혹은 2.0V/cm 60분의 조건으로 직류 전기 자극을 인가하였다. 스페로이드의 신경 돌기의 생장을 확인하기 위해서 poly-d-lysine (PDL) 코팅이 된 cover glass에 3일간 배양하였으며 이 후 면역 형광 염색을 진행하였다. 세포의 입자영상 유속계(PIV)와 traction force microscopy를 위해서 1.2kpa의 PDL 코팅이 된 polyacrylamide gel를 활용하였으며 3일간 live imaging을 진행하였다.

* 동물실험은 KAIST 동물실험윤리 위원회 규정을 준수하여 수행하였습니다

3. 연구 결과

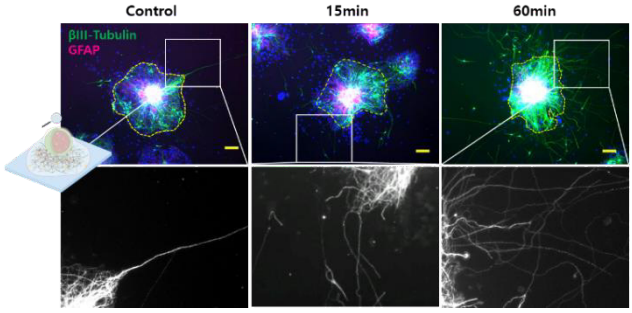


그림 2. 전기 자극 전 후 신경 돌기 생장 분석 결과. 재 배양 이 후 대조군 및 15분, 60분 전기 자극 조건에서 신경 세포(βIII-tubulin, 초록색)와 성상 세포(GFAP, 빨강색)의 염색 결과

전기 자극 이 후 spreading assay를 진행하였을 때 그림 2와 같은 결과를 확인할 수 있었다.

재 배양된 스페로이드의 경우 spreading 과정에서 다수의 성상 세포와 신경 세포가 분포하는 밀도 높은 네트워크를 형성하며 이를 노랑 점선으로 표기하였다.

전기 자극 이 후 노랑 점선을 벗어 나는 신경 돌기의 수가 증가하였으며 60분 자극 조건에서 가장 많은 수의 신경 돌기가 노랑 점선 밖으로 뻗어 나왔으며 정량적인 분석을 통해 확인하였을 때에도 60분 자극 조건에서 유의미한 증가를 확인하였다.

이러한 결과는 신경 가소성 마커를 통해서도 확인 가능한데 60분 자극에서 대조군 대비 Arc mRNA 발현이 2.2배, C-fos mRNA 발현이 3.6배 증가한 것을 확인하였다.

스페로이드의 spreading 과정에서 전기 자극 전 후 면적 및 세포들의 이동 양상에 차이가 있었기에 live imaging을 진행하여 확인하였다.

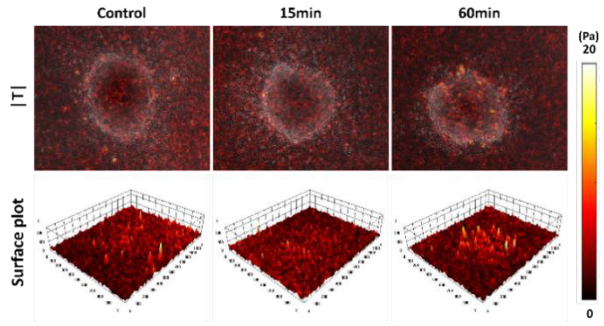


그림 3. 전기 자극 전 후 traction force microscopy 결과. 대조군 및 15분, 60분 전기 자극 조건에서 traction force의 크기와 surface plot

이 때 전기 자극 이 후 스페로이드의 spreading 면적이 감소한 것을 확인할 수 있었으며 15분 자극은 유의미한 차이를 보이지 않았지만 60분 자극은 대조군 대비 0.53배의 면적으로 유의미하게 감소된 면적을 보였다.

PIV 분석을 진행하였을 때 다른 실험들과 같이 60분 조건에서만 유의미하게 낮은 속력을 보였으며 더 나아가 세포가 최고 이동 속력까지 도달하는데 걸리는 시간 또한 긴 것을 확인하였다. 유선을 통해 확인하였을 때 60분을 제외한 조건에서는 원심성의 유동을 보이지만 60분 조건에서는 세포들 사이에서 와류를 형성하는 것을 확인하였다.

Traction force microscopy를 활용하여 스페로이드와 바닥과의 상호작용을 확인하였을 때도 60분 조건에서만 다른 결과를 보였는데 다른 조건들은 시간의 경과 및 전기 자극 이 후 눈에 띄는 변화를 보이지 않았지만 60분 조건에서만 traction force의 크기에 유의미한 증가를 보였다(그림 3).

운동성 평가를 통해 확인된 변화들에 대해 유전학적 분석을 진행하였을 때 Integrin b1, fibronectin을 포함한 4개의 유전자가 60분 자극 조건에서 가장 큰 폭으로 증가한 것을 확인할 수 있었으며 면역 형광 염색을 진행한 결과도 위와 일치하는 것을 확인하였다.

4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단의 기초연구실지원사업의 지원으로 수행되었음 (N01230384)

5.참고 문헌

[1] GROVER, Shrey, et al (2022). Nature Neuroscience, 25.9: 1237-1246

[2] LIM, Lee Wei, et al (2015). Translational psychiatry, 5.3: e535-e535

수면 조절을 위한 기억 통합 신호 동기화 폐루프 보상자극 시스템

이지연[1], 이유진[1,2], 전상범[1,2,3*]

이화여자대학교 엘텍공과대학 전자전기공학과[1]

이화여자대학교 스마트팩토리융합전공[2]

이화여자대학교 스크랜튼대학 뇌인지과학과[3]

Closed-loop Reward Stimulation Synchronized with Memory Consolidation Signal during Sleep

Jiyeon Lee[1], Youjin Lee[1,2], Sang Beom Jun[1,2,3*]

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

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

Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea[3]

*juns@ewha.ac.kr

Abstract

This study is motivated by a desire to improve sleep quality and cognitive abilities during sleep with a focus on memory enhancement. We aimed to deliver reward stimulation to the rat brain when memory consolidation occurs. This closed-loop system presented medial forebrain bundle (MFB) stimulation for reward, and sharp wave ripples (SWRs) were detected as a sign of memory consolidation during sleep. Only the animals that achieved success in intracranial self-stimulation (ICSS) were subjected to closed-loop stimulation for one hour and their local field potentials (LFPs) were recorded for three hours before and after the stimulation. It was confirmed that a one-day session increased absolute sleep and REM sleep time at stimulation and post-stimulation periods compared to pre-stimulation period. In addition, REM sleep time and the number of SWRs increased steadily over time during stimulation periods. Therefore, from this closed-loop system, both an increase in the absolute amount of sleep and an increase in the quality of sleep for memory improvement can be expected.

1. 연구 배경

수면은 인간 전체 삶의 1/4 이상의 시간을 차지할 정도로 많은 비중을 차지하며, 건강한 삶을 위해서는 일 평균 7-9시간이 권장된다. 수면 중 단어를 청각적으로 들려주고, 해당 단어에 대한 기억을 향상시키는 등의 특정한 조작을 통해서 수면시간을 효율적으로 사용하려는 연구가 선행되어 왔다[1]. 또한 수면 부족은 인지 기능과 면역 기능을 저하시키고, 심장병과 당뇨의 발병 가능성을 높이는 등의 부작용을 가지기 때문에, 수면의 질을 높이고 수면 장애를 개선하려는 시도가 있어 왔다[2]. 특히, 연구자들은 수면의 대표적인 기능인 기억의 형성과 직결된, 좋은 수면을 통한 기억력 향상에 대한 연구를 활발히 진행하고 있으며, 최근, 기억을 인코딩하는 것을 관장하는 해마의 CA1에서 발생되는 SWR파(sharp wave ripples)를 조절하여 기억력 개선을 유도하려는 연구가 제안된 바 있다[3]. SWR파는 국소적뇌전위(local field potential; LFP)에서 큰 진폭의 날카로운 파형과 빠른 진동(ripple)의 형태로 검출되며, 단기 기억에서 장기 기억으로 넘어가는 기억의 고착화가 진행될 때 나오는 신호라고 알려져 있다. 따라서 해당 신호를 촉진하면 기억의 개선이 이루어질 수 있을 것이라 기대할 수 있다.

SWR파의 발생을 촉진하는 방법에는 시냅스 가소성을 기반으로, 특정 신호가 발생되는 신경회로를 발달시키도록 할 수 있다. 그 중 도파민성 경로로 보상 회로의 주 경로로 널리 알려진 내측전뇌번들(medial forebraini bundle; MFB)을 자극하는 방식이 있다[4]. 이에 본 연구에서는 동물의 뇌에 전극을 삽입하여 수면 중 형성되는 기억 장기화 신호(SWR파)를 검출하고 동시에 보상(MFB) 자극을 즉시 인가하도록 하는 폐루프 시스템을 개발하여, 폐루프에 기반한 신경조절 (neuromodulation)을 통해 장기기억의 형성을 촉진시켜 궁극적으로 '좋은 수면'을 이룩하고자 한다.

2. 연구 방법

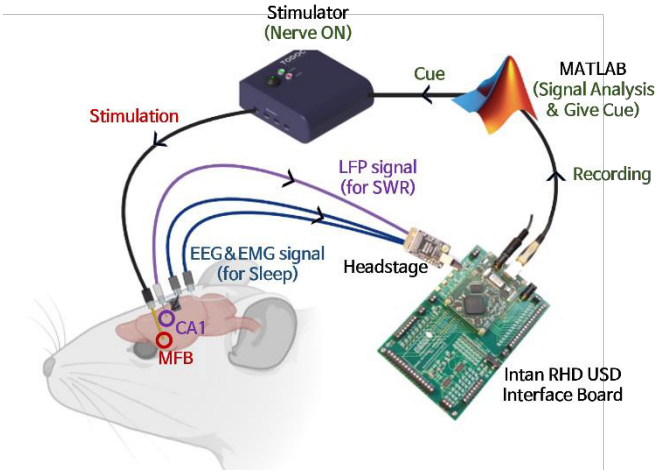


그림 1. 수면 조절을 위한 폐루프 시스템 개략도

그림 1에 제시된 폐루프 시스템을 실험동물을 통해 구축하기 위해, Spargue-Dawley rat(male, 8주령)을 마취시킨 후 이식 수술을 진행하였다. SWR파를 검출하기 위해 해마의 CA1에 전극을 삽입하여 국소적뇌전위를 기록하였고, 수면 여부를 탐지하기 위해 각각 내측 전전두엽 피질(medial prefrontal cortex; mPFC)에 이식한 전극에서 뇌파(electroencephalogram; EEG)를, 목 뒤 근육에 삽입한 전극에서 근전도(electromyogram; EMG)을 얻었다.

마지막으로, 뇌 내 보상회로인 MFB에 전극을 삽입하여, SWR파 검출 시 MFB 영역에 자극 신호가 인가되도록 하였다. 모든 전극은 자체 제작되었고, 전체 동물실험절차는 이화여자대학교 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee; IACUC)에 의하여 승인되었으며 (EWHA MEDIACUC past-069-t), 국립보건원(National Institutes of Health; NIH)의 가이드라인을 준수하였다.

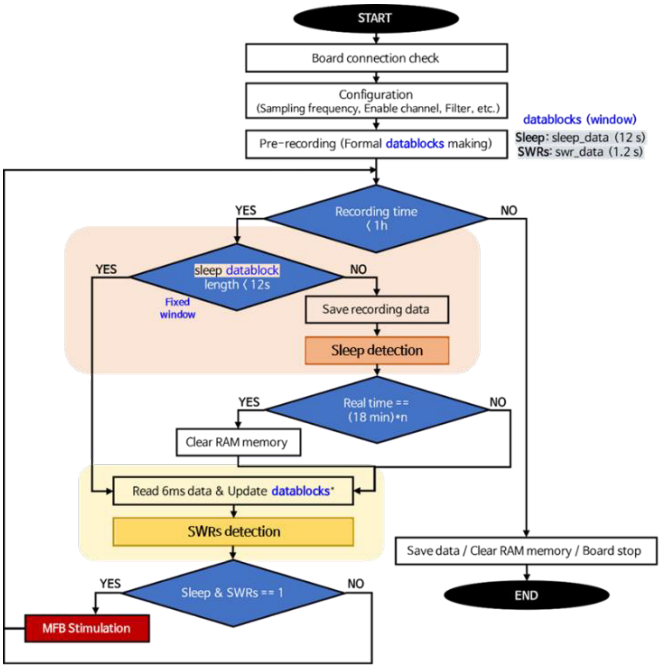


그림 2. 수면 중 SWR파 감지 – MFB 자극 알고리즘

MFB에 전극이 올바르게 배치되었는지 확인하기 위해, 레버 테스트를 진행하였으며, 1분 당 30회 이상 누르는 정도로 학습이 진행되는 경우에만 실험대상군으로 포함시켰다. 개발한 폐루프는 수면 중 SWR파가 감지되면 곧바로 MFB 번들에 삽입한 미세 전극을 통해 동기화된 자극이 가해지는 방식으로 작동하였다. 수면 여부와 SWR파 검출은 각 뇌신호의 특성을 반영하여 그림 2와 같은 순서도를 따라 개발하였으며, 모든 알고리즘은 MATLAB (Matlab R2019b, MathWorks, USA)을 기반으로 하였다. 자극의 크기는 동물에 따라 설정하였으며, 레버 테스트 단계의 성공에 필요했던 자극 세기의 최소 임계값으로 결정하였다. 수면 실험은 총 일주일 동안, 첫 삼 일과 마지막 날(1,2,3,7일차)의 오전 8시부터 9시까지 한 시간 동안 폐루프 기반의 'SWR파 측정 – MFB 자극' 실험이 실시되었으며, 해당 폐루프 실험의 앞, 뒤 각각 한 시간 동안 자극 전과 후의 뇌파가 기록되었다. 일주일 간의 신경조절 실험 종료 후 수면 양상과 SWR파의 일일 변화를 분석하였다.

3. 연구 결과

그림 3과 그림 4는 폐루프를 통한 자극 실험이 수면 패턴과 SWR파 양상에 미친 변화를 나타낸 결과로, 본 신경 피드백 실험을 통해 수면의 양, 렘 수면 비율, 그리고 SWR파의 수가 변화된 것을 관찰할 수 있었다. 먼저, 수면의 양이 자극 전에 비해 자극 중과 자극 후에 증가되었다. 다만 시간(일 수)이 지남에 따라 보이는 변화는 관찰되지 않았다.

또한 연이어 자극한 사흘 동안 REM 수면은 자극 후 구간에서 가장 높은 비율을 보였고, 모든 구간에서 매일 증가했다. 특히, 자극 중 구간에서는 자극을 쉰 이후에 다시 자극을 가했을 때도 증가하는 양상을 보였다. 마지막으로, 자극 기간의 SWR의 수는 시간이 지날 수록 증가했다.

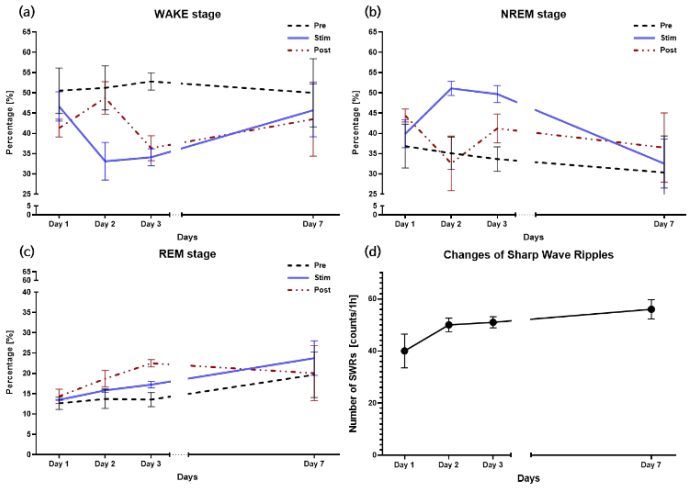


그림 3. 일 별 수면패턴 및 SWR파의 변화. (a) wake 단계. (b) NREM 단계. (c) REM 단계. (d) SWR파 발생빈도

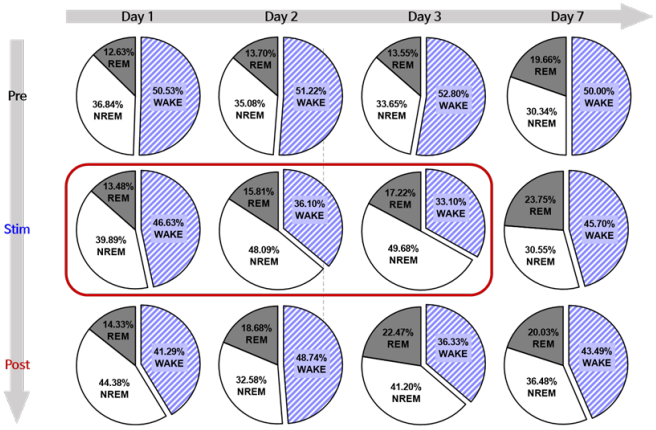


그림 4. 수면 패턴 변화

4. 결론 및 토의

'좋은 수면'을 위해서 절대적인 수면시간 확보는 중요하다. 물론, 긴 수면 시간이 더 나은 수면을 보장하지는 않지만, 수면 장애 중 수면 부족에 대한 해결책으로는 작용할 수 있다. 더불어 렘 수면은 대부분의 꿈이 일어나는 수면의 단계이기 때문에 렘 수면의 증가는 꿈의 증가와 직결될 수 있다. 렘 수면은 뇌가 꿈으로부터 얻은 새로운 정보, 즉 현실의 재생을 통합하고 처리하는 것을 보조한다. 따라서 REM 수면 비율이 증가하면 기억력이 개선될 수 있다는 가설을 세울 수 있다.

기억력 통합은 수면의 가장 중요한 기능 중 하나이므로, 본 신경 피드백 시스템은 수면의 질을 향상시킬 수 있는 가능성을 제시하였다. 또한, 폐루프 회로 타겟으로 한 뇌신호인 SWR파의 증가는 장기기억의 형성이 증가된 것으로 해석될 수 있다. 따라서 본 실험을 통해 불면증의 개선과 기억력 및 인지 증진 효과를 기대할 수 있다.

그러나 본 연구에서는 직접적으로 기억력 증진 효과를 검증하지 않았다. 본 연구를 통해 개발된 신경 피드백 알고리즘이 본 연구에서 확인한 수면패턴 변화를 보인 실험동물의 인지기능을 실제로 향상시켰다는 것을 확인하기 위해서는 이를 정량적으로 측정할 수 있는 water-maze 테스트, T-maze 테스트, Barnes maze 테스트와 같은

행동실험을 통해 검증하는 작업이 추가적으로 필요하다.

5. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 (NRF-2019M3C1B8090805) (No. 2022R1A2C2005062) 수행되었으며, 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업 (NRF-2022R1I1A40632093)임.

6. 참고 문헌

[1] Schreiner, T., Lehmann, M., & Rasch, B. “Auditory feedback blocks memory benefits of cueing during sleep.” Nature communications, 6(1), 8729. (2015)

[2] Stephanie W. and Kristeen C., "The Effects of Sleep Deprivation on Your Body." *Healthline,* December 15, 2021, (https://www.healthline.com/health/sleep-deprivation/effects-on-body (last search: 04.30.2023))

[3] Paller, Ken A., et al. "Replay-based consolidation governs enduring memory storage." The cognitive neurosciences (2020): 265-276.

[4] Kádár, E., Varela, E.V., Aldavert-Vera, L. et al. “Arc protein expression after unilateral intracranial self-stimulation of the medial forebrain bundle is upregulated in specific nuclei of memory-related areas.” BMC Neurosci 19, 48 (2018). https://doi.org/10.1186/s12868-018-0449-5

MRI 호환용 전도성 고분자 기반 생체 삽입형 전극을 통한 신경병성 통증 모델의 통증 경감 효과 연구

조영욱[1*], 김경민[2*], 차명훈[2†] 유기준[1†]

연세대학교 공과대학 전기전자공학과[1]

연세대학교 의과대학 생리학교실[2]

MRI-compatible, transparent PEDOT:PSS neural implants for the alleviation of neuropathic pain with motor cortex stimulation

Young Uk Cho[1*], Kyeongmin Kim[2*], Myeounghoon Cha[2†], Ki Jun Yu[1†]

School of Electrical and Electronic Engineering, Yonsei University, Korea[1]

Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul 03722, Republic of Korea[2]

[*]hot9198@yonsei.ac.kr

[†]kijunyu@yonsei.ac.kr

[*]KKM0814@yuhs.ac

[†]MHCHA@yuhs.ac

Abstract

Simultaneous monitoring of electrophysiology and magnetic resonance imaging (MRI) could guide the innovative diagnosis and treatment of various neurodegenerative diseases that were previously impossible. However, this technique is difficult because the existing metal-based implantable neural interface for electrophysiology is not free from signal distortions due to its intrinsic magnetic susceptibility while performing an MRI of the implanted area of the neural interface. Moreover, brain tissue heating from neural implants generated by the radiofrequency field from MRI poses potential hazards for patients. Previous studies with soft polymer-based electrode arrays that overcome this issue provided relatively suitable MRI compatibility but did not guarantee high-resolution electrophysiological signal acquisition and stimulation performance. Here, we introduce MRI compatible, optically transparent flexible implantable device capable of electrophysiological multichannel mapping and electrical stimulation. Using the device, we confirmed neuropathic pain (NP) relief with a 30-channel electrophysiological mapping of the somatosensory area before and after motor cortex stimulation (MCS) in allodynia rats after noxious stimulation. Additionally, we demonstrated artifact-free manganese-enhanced MRI of dramatic relief of pain-related region activity by MCS.

1. 연구 배경

뇌 신경활동을 모니터링 하는 방식 중, 자기공명영상(MRI) 기법과 뇌의 활동전위를 실시간으로 기록하는 전기생리학 기법 등을 동시에 활용하는 프로세스는 각 진단방법이 가지는 단점은 최소화하고, 장점은 극대화시켜 기존에는 밝히기 어려운 뇌 질환 등을 규명하는 데에 있어 매력적인 대안으로 제시되어 왔다[1]. 그러나, 금속 기반 생체 삽입형 디바이스가 삽입된 환자들은 MRI 촬영에 있어 다음의 3가지 이유로 사용이 불가능했다[2]. 1. 디바이스의 금속 전극이 MRI의 B0 자기장에 의해 의료영상의 왜곡 발생, 2. MRI 내의 B1 자기장에 의한 금속 전극 과열로 뇌 조직 손상, 3. MRI의 Gradient 자기장과 금속 전극에 의한 맴돌이 전류 형성으로 영상 왜곡 및 조직 과열현상. 이를 극복하기 위해서는, 자성이 거의 없는 물질이면서 동시에 전극 과열 현상이 발생하지 않는 물질을 전극으로 활용해야 함을 알 수 있다. 추가적으로, 생체 삽입형 디바이스이기 때문에 작은 뇌파를 잘 측정할 수 있는 전기화학적 임피던스는 낮은 전도성 물질이어야 한다. 본 연구에서는 이 특징을 모두 가지는 물질인 전도성 고분자 'PEDOT:PSS'를 이용, MRI 호환용 생체 삽입형 전극 어레이를 제작하였다. 본 연구에서는, 작은 자극에도 극심한 통증을 느끼는 신경병성 통증 모델인 이질통 (Allodynia) 쥐 모델의 통증 경감 효과를 확인하였다. MRI 호환용 생체 삽입형 전극 어레이는 30개의 뇌파 측정 전극 및 1개의 뇌 전기 자극용 전극으로 구성돼 있으며, 대뇌 피질에 자극을 준 이후의 신경병성 통증의 통증 경감 효과가 있다는 연구 결과를 토대로 본 전극에 활용, 대뇌 피질 자극 전/후의 통증 경감 효과를 전기생리학 + 망간 이온을 이용한 MEMRI (Manganese ion-enhanced MRI)로 확인하였다[3]. MRI 호환용 생체삽입형 전극 어레이가 임플란트 된 신경병성 통증 모델의 통증 경감 효과를 어떠한 의료영상의 왜곡 효과나, 뇌 조직 과열 현상 없이 확인하였다.



그림 1. MRI 호환용 생체 삽입형 디바이스의 개형 및 연구 개요 그림

2. 연구 방법

본 연구의 연구 방법은 크게 2가지로 나눌 수 있다. 먼저 신경병성 통증 Rat 모델의 뒷발에 약한 전기 자극을 주었을 때, 통증의 정도를 확인하기 위해 MRI 호환용 생체

삽입형 디바이스의 30채널 전극으로 감각피질 (Somatosensory cortex)의 신경 활성화도를 측정한다. 이어서, 운동피질 (Motor cortex) 위에 있는 자극용 전극을 이용해 특정 세기의 전기자극을 주었을 때 (50Hz, 50 μA, 펄스 width : 300 μs) 뒷발 자극에 의한 신경병성 통증이 완화되는 것을 다시 한번 감각피질의 신경 기록을 통해 측정한다. 그 다음, 전극 어레이가 임플란트 된 채로, 운동피질 전기자극을 준 후 MEMRI를 촬영하였을 때, 심부 영역 중 통증에 관여하는 뇌 섬엽 피질 (insular cortex), 및 감각피질의 신경활성화도가 줄었는지를 확인한다.

3. 연구 결과

본 MRI 호환용 생체 삽입형 디바이스를 이용해, 뒷발 자극 시 신경병성 통증 모델의 감각 피질의 유발 신경 활동을 측정한 결과가 그림1. 이다. 그림 1의 위쪽 결과는 운동피질 자극(Motor cortex stimulation, MCS)을 하기 전, 그리고 그림 1의 아래쪽 결과는 운동피질 자극을 한 이후의 결과이다. 이 두 경우의 30채널 전기생리학 맵핑을 살펴보았을 때, 감각피질 중에서도 뒷발자극 감각에 관여하는 뇌의 영역에서 신경활동의 활성화가 MCS 이후 현저하게 줄어듦을 확인할 수 있었다.

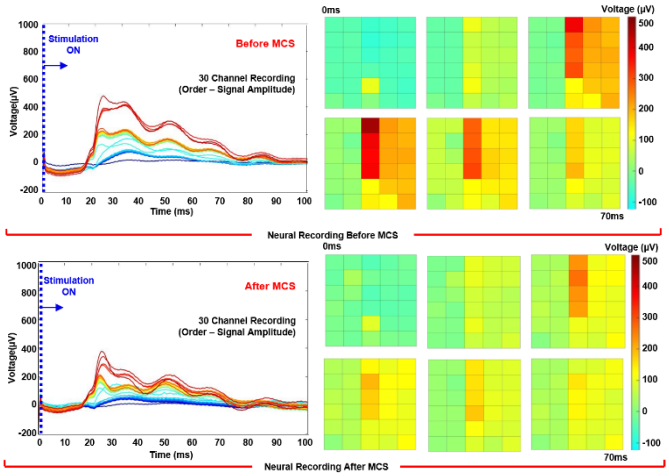


그림 2. 신경병성 통증 모델을 뒷발 자극 시, 운동피질 자극 전 (위) /후 (아래)의 유발 신경활동 전기생리학 맵핑

이어서, 신경병성 통증 모델의 통증 경감효과를 심부에서 확인하기 위해, 본 MRI호환용 생체삽입형 전극을 임플란트 한 후, MCS 전/후의 신경 활성화도 감소 (통증 경감)을 MEMRI로 확인하였다. 결과를 분석하기 이전, 전극 어레이가 삽입된 영역에서 본 디바이스에 의한 어떠한 의료영상의 왜곡현상이 발생하지 않는 것을 MEMRI를 통해 볼 수 있다. (그림 3. 의 노란색 박스 영역) 4개의 프레임으로 나누어서 신경이 활성화 된 부위를 살펴보았을 때, 통증에 관여하는 뇌 섬엽 피질 및 감각피질에서 신경병성 통증 모델의 큰 신경 활성화 (높은 통증) 을 관찰할 수 있었다. 이때, 운동피질 자극을 본 전극으로 수행한 이후 다시 MEMRI를 관찰했을 때, 해당 영역의 활성화가 눈에 띄게 감소함을 확인하였다. 이 활성화도 감소 (통증 경감)가 단순히 망간의 잘못된 축적으로 발생한 것인지를 판단하기 위해, 뒷발 자극에 의한 통증과 연관성이 존재하지 않는 시각피질 (visual cortex)의 망간 intensity 변화도 추가적으로 확인하였다. 이때, 뇌 섬엽 피질 및 감각피질에 비해 시각피질의 활성화도는 MCS 전과 후의 차이가 명확하게 존재하지 않음을 알 수 있었다. (그림 4.)

즉, 본 연구는 신경병성 통증모델의 통증 경감 효과를 의료영상에 호환 적인 생체삽입형 전극 어레이의 개발을 통해 전기생리학 및 MRI 로 진단 및 치료를 가능하게 했다는 점에서 그 의의가 있다.

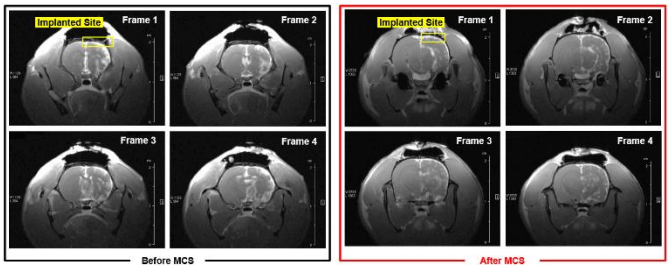


그림 3. 신경병성 통증 모델을 뒷발 자극 시, 운동피질 자극 전 (왼쪽) /후 (오른쪽)의 MEMRI를 통한 통증경감효과 확인

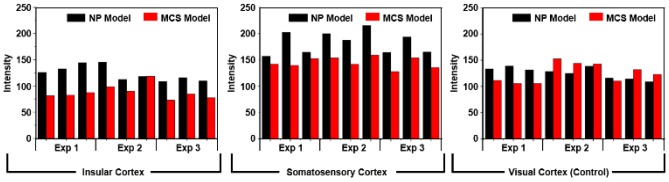


그림 4. MEMRI를 통해 통증 경감 효과를 확인했을 때 뇌 섬엽 피질, 감각피질, 시각피질 에서의 MCS 전/후 신경활동 감소 효과 비교 그래프

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2021R1A4A1031437)

5. 참고 문헌

[1] Gosselin, Nadia. "Electrophysiology and functional MRI in post-acute mild traumatic brain injury." *Journal of neurotrauma* 28.3 329-341, 2011

[2] Erhardt, Johannes B. "Should patients with brain implants undergo MRI?." *Journal of neural engineering* 15.4: 041002, 2018

[3] Cha, Myeounghoon. "Manganese-enhanced MRI depicts a reduction in brain responses to nociception upon mTOR inhibition in chronic pain rats." Molecular Brain 13.1 1-10, 2020

All protocols followed the ARRIVE guidelines, and the experiments were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of Yonsei University Health System (permit no. 2020-0316).

장기간 배뇨질환 관리를 위한 소프트 소재 기반의 팽창 기능성, 완전 이식형 전자 플랫폼

장태민[1], 황석원[1*]

[1]고려대학교 KU-KIST 융합대학원 NBIT융합전공

Fully implantable and expandable electronic platform for chronic management of urinary bladder

Tae-Min Jang[1], Suk-Won Hwang[1*]

KU-KIST Graduate School of Converging Science and Technology, Korea University, Korea

[*]dupong76@korea.ac.kr

Abstract

Current standard clinical interventions for patients with detrusor underactivity or underactive bladder -- the inability to release urine naturally -- include the use of medications, voiding techniques, and intermittent catheterization, for which the patient inserts a tube directly into the urethra to eliminate urine. Although those are life-saving techniques, there are still unfavorable side effects that include urinary tract infection, urethritis, irritation, and discomfort. Here, we present a wireless, fully implantable, and expandable electronic platform that enables elaborate management of abnormal bladder function via seamless integrations with the urinary bladder. Elaborated architectures using electronic web (E-web) and thread (E-thread) provide seamless, reliable electronics-organ interfaces in a suture-free form without disturbing the natural movement over repeated volume changes of ~300 %. Integrated biophysical sensors (strain, EMG) and surface-engineered multiple stimulation electrodes uniformly distributed over the entire bladder area, offer precise monitoring of the organ status and effective bladder contraction with high voiding efficiency. Wireless electronic circuitry with diverse modules enables remote controls of power delivery and data communication. In vivo operations using free-moving animal disease model successfully demonstrate system-level functionality.

1. 연구 배경

방광은 근육으로 이루어진 기관으로, 주기적인 확장 및 수축 운동을 통해 소변을 채우고 배출하는 저장소 역할을 한다. 방광이 관여하는 배뇨 주기는 평생 동안 지속되는 현상이므로 요실금, 빈뇨 및 절박뇨와 같은 방광 관련 기능 장애는 삶의 질에 큰 지장을 초래할 수 있다.[1] 특히, 저활동성 방광 질환은 근육 두께의 비정상적 증가로 인해 배뇨를 할 수 없는 능력이 없는 상태로, 만성으로 지속되면 요폐 및 만성 신부전과 같은 여러 합병증을 유발하는 심각한 상황이 초래될 수 있다.[2] 현재 간헐적 카테터 삽입을 통해 소변을 추출하는 방법이 활용되고 있으나, 매일 수 회 반복하는 상황 속에 큰 고통을 수반할 뿐 아니라 요로 감염, 요도염 등과 같이 다양한 문제가 동반될 수 있다.[3] 최근 들어, 배뇨를 유도하기 위한 전략으로 물리적, 광학적, 전기적 자극을 통하여 방광을 수축하는 방법이 소개되고 있다. 그러나, 기계적 힘에 의한 방광의 물리적인 압박은 낮은 배뇨 효율, 불균일한 수축, 긴 작동 시간과 같은 많은 부작용에 따른 한계점이 분명하다.[4] 광유전학 기반의 연구도 다수 소개되고 있으나 임상 시험에 적용할 수 있는 생물안전성 1등급 바이러스의 경우, 아직까지는 기술적 한계로 인한 형질감염이 어려워 마우스 이외의 동물에서는 입증되지 않았다.[5] 신경 자극을 통한 전기 자극 방법은 저활동성 방광에서는 효과가 드물어서, 방광 근육을 직접 전기 자극하는 방법이 고안되었으나 다중 전극 활용의 어려움으로 인한 낮은 효율, 통증, 감염, 전극 이탈, 납 파손과 같은 여러 단점이 존재한다.

이에 본 연구팀은 저활동성 방광 질환을 해결하기 위한 새로운 접근 방식으로서 팽창 기능성, 완전 이식형 전자 플랫폼을 개발하였으며, 마취 없이 자유롭게 돌아다니는 동물 실험을 통해 개발한 완전 이식형 전자 플랫폼이 방광을 안정적으로 관리하는 것을 확인하였다.(그림 1)

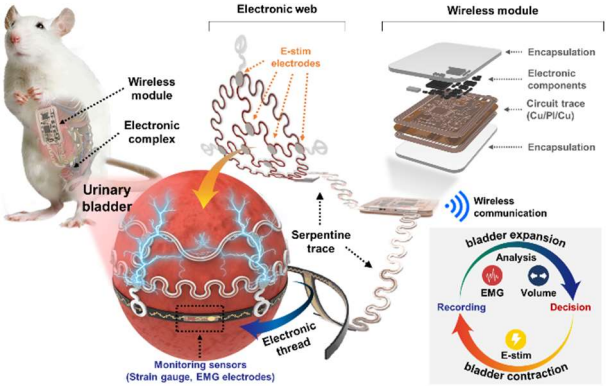


그림 1. 완전 이식형 팽창 기능성 전자 플랫폼의 개요도.

2.연구 방법

본 연구를 통해 제안하는 완전 이식형 전자 플랫폼은 크게 세 가지로 구성되어있다. (1) 다중 전극 어레이가 배치된 방광에 최적화된 구조를 가진 그물망. (2) 복합 모니터링 센서가 배치된 실 모양의 전자 소자. (3) 전체 시스템에 전원 공급 및 제어하며, BLE를 통해 신호를 송수신하는 무선 모듈.

방광의 반복적인 큰 부피 변화 동안에도 방광 표면에 잘 부착될 수 있도록 유연하고 신축성이 있는 소재를 기반으로 잘 늘어날 수 있는 구불구불한 형태의 그물망 구조를 고안하였다. 해당 디자인의 그물망은 소프트 리소그래피 기술을 통해 원하는 모양으로 구조물을 제작하였으며, 그물망 및 실에 포함되는 전자소자는 포토리소그래피, 식각, 증착 등의 반도체 제조공정을 통해 제조하였다. 해당 전자소자는 전사 공정을 통해 각각의 기판 위에 통합하였다.

그물망과 실 구조의 전자소자는 buckle을 통해 서로 안정적으로 통합될 수 있도록 하여 suture-free한 팽창 기능성

전자 시스템을 제작하였으며, 추후 무선 모듈과 구불구불한 모양의 도선을 통해 전기적으로 연결하여 완전 이식형 플랫폼을 완성하였다.

3. 연구 결과

본 연구는 방광의 활동 상태를 실시간, 종합적으로 모니터링하고 방광 근육을 직접 전기적으로 자극하여 방광 본연의 배뇨 기능을 되찾고 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 완전 이식형 배뇨장애 치료 플랫폼을 개발하고 소개하였다.

먼저, 자극 전극으로는 다공성 구조를 가지는 백금 흑 (Pt black) 기반의 전극을 활용하여 자극의 성능을 높이고자 하였다. 전기도금을 통해 제작한 백금 흑 전극은 자극에 활용되는 주파수 범위인 50 Hz 에서 Pt film 에 비해 10 배 가량 낮은 임피던스를 보였으며, 자극 전극의 성능을 나타내는 지표인 전하 주입/저장 용량에 있어서도 월등히 높은 수치를 나타내었다. 해당 전극은 그물망 구조 위에 4 쌍으로 분포되도록 설계하였는데, 이는 이전의 전기 자극 기반 방광 수축 연구에서 보고한 국소적인 자극으로는 효율이 낮고, 근육이 일부분만 수축되는 현상을 개선하기 위함이다. 해당 전자 그물망을 방광에 결합하여 전극 쌍에 따른 배뇨 유도 효율을 분석하였다. 그 결과, 1 쌍 또는 2 쌍의 경우와 비교하여 4 쌍의 전극을 사용하였을 때 방광의 기저압력 및 배뇨 효율 모두 정상 범위 내의 생리적 값을 얻을 수 있었다.

무선으로 전력 공급, 데이터 측정, 측정한 데이터의 블루투스 송수신을 구현하기 위한 회로를 설계하고 flexible PCB 를 제작하였다. 장기간 구동 안정성을 위해, 배터리가 아닌 RF 기반의 전력 송수신 기술을 선택하였고, 쥐가 돌아다닐 수 있는 cage 에 coil 을 감아 전력을 송신할 수 있도록 설계하였다. Cage 내에서는 높이, 좌우 위치에 상관없이 안정적으로 regulator 뒤 전압이 3.3 V 로 유지되는 모습을 확인하였다. 또한, 부피 팽창에 따른 변화를 측정하기 위한 strain

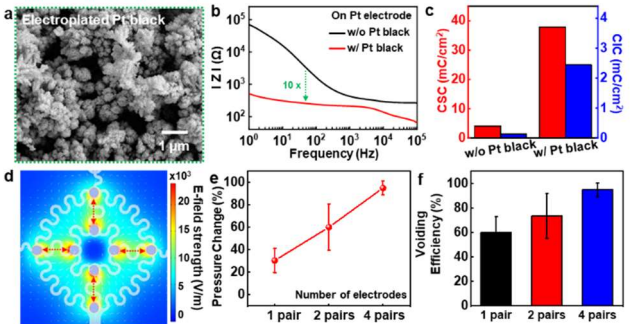


그림 2. 자극 전극의 성능 및 디자인. a) 백금 흑 전극의 SEM image. b,c) 백금 흑 전극의 유무에 따른 임피던스 (b) 및 자극 성능 (c) 비교. d) 4 쌍의 전극을 모두 활용하였을 때 field potential의 simulation 결과값. e,f) 전극의 개수에 따른 방광 내 압력 및 배뇨 효율의 차이.

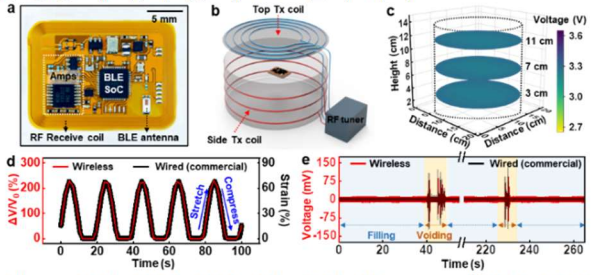


그림 3. 무선 전력 전송 및 센싱 회로. a) 제작한 무선 모듈의 사진. b) Tx Coil을 감은 cage 이미지. c) 케이지 내에서 측정된 전압의 분포도. d) 방광의 부피 변화에 상응하는 인장/수축하였을 때 strain gauge의 무선 측정 결과. e) 방광의 움직임에 따른 EMG 전극의 무선 측정 결과.

gauge, 방광근육이 수축됨에 따라 나타나는 EMG 등을 측정하기 위한 EMG 전극을 각각의 측정 회로를 설계하여 안정적으로 전압 신호를 받아들이는 것을 확인하였다.

이러한 결과들을 기반으로 저활동성 방광 질환을 가진 동물 모델을 활용하여 in vivo 실험을 진행하였다. 동물실험 및 수술 절차는 한국 삼성서울병원 동물실험실 관리위원회의 심의 및 승인을 받았다(20220407002). 소변을 보지 못하던 쥐는 전기자극을 통해 높은 배뇨 효율로 배뇨가 유도됨을 확인하였으며, 통합된 센서를 통해 방광의 상태를 실시간, 복합적으로 측정하였다. 해당 자극을 반복적으로 진행하여 전기 자극으로 관리한 질병 모델이 정상 쥐와 유사한 배뇨 동작을 가지도록 하는 결과를 얻었다.

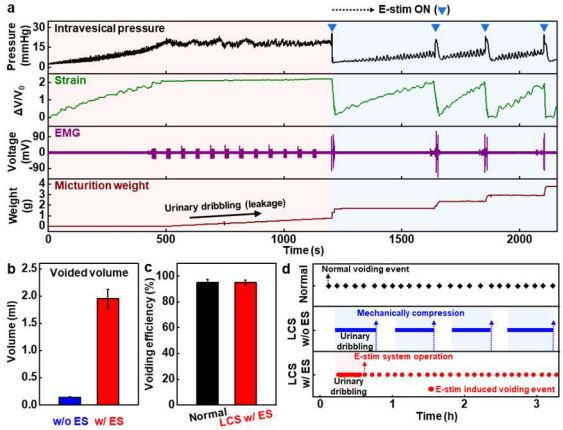


그림 4. 질환 동물 모델을 활용한 완전 이식형 전자 플랫폼의 유효성 평가. a) 전기 자극 전/후 각종 파라미터의 측정 결과. b, c) 전기자극에 따른 배뇨량 (b) 및 배뇨 효율 (c). d) 정상 쥐, 전기자극을 가하지 않은 질병 모델 쥐, 전기자극을 가한 질병 모델 쥐 총 세 실험군의 배뇨 거동 비교 결과.

4. Acknowledgements

이 연구는 고려대학교 KU-KIST융합대학원 프로그램의 지원, 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원 (RS-2022-00165524), 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 ICT명품인재양성 사업의 지원으로 수행되었음 (IITP-2023-2020-0-01819).

5.참고 문헌

[1] J. N. Panicker, C. J. Fowler, and T. M. Kessler. “Lower Urinary Tract Dysfunction in the Neurological Patient: Clinical Assessment and Management.” *Lancet Neurol.,* Vol 14, p.720-732, 2015

[2] M. J. Drake, J. Williams, and D. A. Bijos. “Voiding Dysfunction Due to Detrusor Underactivity: An Overview.” *Nat. Rev. Urol.,* Vol 11, p454−464, 2014

[3] J. N. Panicker, M. De Sèze, and C. J. Fowler. “Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction.” *Handb. Clin. Neurol.*, Vol 110, p209−220, 2013

[4] F. A. Hassani, G. G. L. Gammad, R. P. Mogan, et al. “Design and Anchorage Dependence of Shape Memory Alloy Actuators on Enhanced Voiding of a Bladder.” *Adv. Mater. Technol.* Vol 3, p1700184, 2018

[5] A. D. Mickle, S. M. Won, K. N. Noh, J. Yoon, K. W. Meacham, et al. “A Wireless Closed-Loop System for Optogenetic Peripheral Neuro- modulation.” *Nature* Vol 565, p361−365, 2019

케이블-프리 구조의 모듈형 디바이스를 이용한 중환자실용 웨어러블 환자 모니터링 시스템

이진아[1]

교신저자: 황유미[4,5*], 박성민[1,2,3*]

Wearable Patient Monitoring System for Intensive Care Unit with cable-free and modularized device

Jina Lee[1]

Corresponding authors: YouMi Hwang[4,5*], Sung-Min Park[1,2,3*]

jinalee7@postech.ac.kr[1] youmi0607@naver.com[4,5*] sungminpark@postech.ac.kr[1,2,3*]

1. Department of Convergence IT Engineering (CiTE) Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Korea

2. Department of Electrical Engineering, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Korea

3. Department of Mechanical Engineering, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Korea

4. Department of Cardiology, St.Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea

5.Catholic Research Institute for Intractable Cardiovascular Disease (CRID), College of Medicine, The Catholic University of Korea

*These are co-corresponding authors

Abstract

In recent years, intensive research into wearable healthcare devices that employ a range of flexible conductive materials with medical IoT has been extensively conducted to monitor human vital signals. Monitoring of human vital signals is crucial for detecting bodily abnormalities, enabling early diagnosis and efficient medical treatments. Especially, monitoring of cardiopulmonary function provides valuable insights into individuals' cardiovascular health and assists medical staff in delivering prompt and accurate medical treatments. Despite the ongoing demand for a patient monitoring system including cardiopulmonary monitoring which can be used in real-world clinical settings such as the intensive care unit (ICU), it has been challenging to integrate them into real-world settings and prove their effectiveness. Herein, we present a wearable patient monitoring system (WPMS) featuring a modularized and cable-free design. The device incorporates a biosensor platform that is capable of recording both ECG and dual-wavelength PPG simultaneously, along with a Laser-Induced Graphene (LIG) based mechanical sensor for respiratory signal measurement. With its own data transmission profile and user interface, it is possible to visualize and save the data in real time. The result of the clinical study indicates the potential of the proposed system to address the limitations of conventional patient monitoring systems.

1. Background

With a rapid advance of flexible sensing materials and active application of IoT in the medical field, wearable healthcare devices which combined these two core technologies have attracted considerable attention.

Wearable healthcare devices, which enable the monitoring of human vital signal, provides insightful information about their physical and physiological condition which is also related to their pathological status. These devices have been used in monitoring movement, sleep, pulse wave, cardiopulmonary functions, sweat, and mental stresses to provide meaningful data about the normal or abnormal function of their body. For example, monitoring cardiopulmonary functions, which typically consists of continuous electrocardiogram (ECG), oxygen saturation (SpO2), and respiration monitoring is a critical factor for diagnosing and treatment of cardiopulmonary disease. Providing a constant stream of essential information on patients' cardiopulmonary function enables medical staff to address abnormalities and offer rapid and proper medical interventions, ultimately leading to better treatment outcomes. Moreover, continuous monitoring of cardiopulmonary function has the potential to reduce the incidence of complications and mortality associated with cardiovascular diseases (CVD) by enabling continuous management of the related risk factors.

Even if there has been significant progress in the development of a variety of devices aimed at monitoring cardiopulmonary functions and their ongoing necessity in the clinical field is arisen continuously, there remains a notable gap between the development of these devices and their successful integration into real-world clinical care such as intensive care unit (ICU).

Herein, the simplified and integrated patient monitoring system for ICU is suggested. This system aims to alleviate the workload and fatigue of medical staff while minimizing the discomfort or potential infection risk factors for patients, ultimately enhancing the efficiency of patient care in the critical care system. The suggested system consists of a wearable patient monitoring device, its data transmission profile, and GUI with an automatic data storage function. The proposed device exploited a cable-less and modularized structure and it integrates all ECG, SpO2, and respiratory monitoring subsystems into a single wearable monitoring device. The signal from the proposed device was validated in advance and the clinical study with real intensive care unit (ICU) and semi-intensive care unit (SICU) patients. In addition, the questionnaires about the user experience of medical staff were conducted at the Catholic University of Korea St. Vincent's Hospital.

2. Methods

In this research, the modularized patient monitoring device consists of a reusable module and a replaceable module formed

is introduced. Fig.1 depicts the overall configuration of the proposed patient monitoring device. The reusable module which exploited a normal FR-4 core operates with a 3.7V supply voltage. It included an nRF52840 microcontroller for overall system control and wired/wireless communication. An improved Howland-current pump structure was adopted to supply constant current, and a voltage drop regulator was also included in this reusable module. MAX86150 was used as a biosensor platform for signal acquisition for simultaneous measurement and collection of ECG and PPG signals. From our previous research, Laser-Induced Graphene (LIG), which can be synthesized with a CO2 laser to scan on the polyimide (PI) and is known for its high electrical conductivity and mechanical stability [1], [2], showed excellent sensitivity. In addition, it provided biocompatibility, and feasibility as the material for the cardiopulmonary sensor in the clinical field [3]. Herein, LIG from direct laser irradiation is used as the material for the pressure sensor exploited to monitor respiration signal and integrated with replaceable module which also includes CG and PPG measurement platform. This highly-sensitive pressure sensor can detect the volume change of the chest during the patient's respiration. Herein, the pressure sensor used LIG stacked in the double layer, which drastically increased the sensitivity of the sensor by changing the electrical conduction path by decreasing the distance between two graphene layers during respiration. ECG electrodes are manufactured as part of Copper (Cu) signal traces in the manufacturing process of replaceable modules. After combining these two modules, the reusable module is placed in a case to prevent damage or electrical contact, and the exposed replaceable module is attached near the patient's epigastric region.

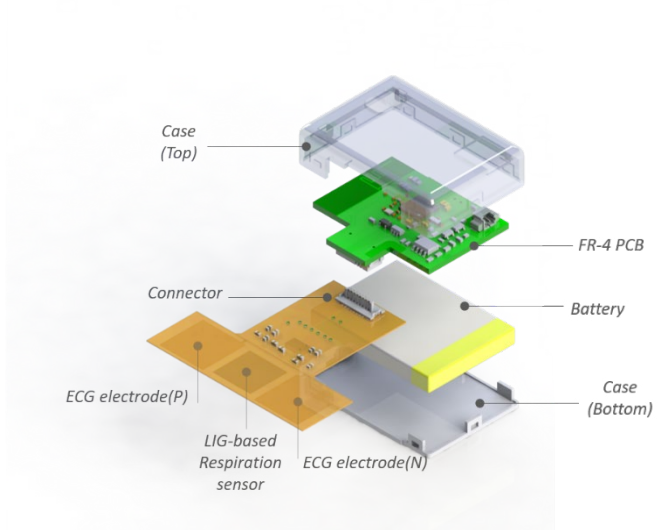


Fig 1. Overall device configuration for proposed WPMS

Before the clinical study, the pre-validation process in the laboratory was conducted. After this pre-validation process, the short-term clinical study with the patients in the intensive care unit (ICU) and semi-intensive care unit (SICU) was conducted. This study was approved by the Catholic University of Korea St. Vincent's Hospital of Institutional Review Board (Suwon, South Korea; Institutional Review Board No. VC22OISI0030). The data was transmitted in real-time through a customized Bluetooth Low Energy (BLE) profile and monitored in PyQt5-based GUI by medical staff.

3. Result

Here, a pre-validation process in terms of short-term heart rate variability (ST-HRV) is interpreted. The point care plot, which is a geometrical and nonlinear method to assess the dynamics of heart rate variability, is represented as a diagram in which each R to-R interval is plotted as a function of the previous R-R interval where the values of each pair of successive R-R interval define a point in the plot. In the Poincaré plots, the length of the transverse line SD1 reflects the parasympathetic activity, and the length of the longitudinal line SD2 reflects the sympathetic modulation. Because the result of Poincaré plots reflects the changing of autonomic balance, it can be used as an alternative to spectral analysis. The well-matched RMSSD value with different segment lengths and SD values of Poincaré plots from each signal represents the reliability and accuracy of the signal measured by copper electrodes.

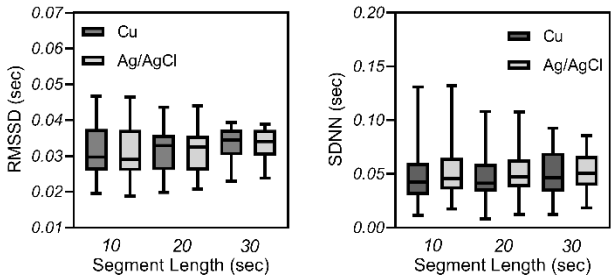


Fig.2 RMSSD and SDNN values with different segment lengths

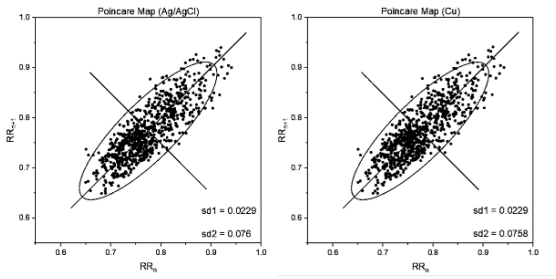


Fig. 3 Pointcaré plots from ECG signal measured from conventional Ag/AgCl electrode and proposed Cu electrode

The result of the clinical study is demonstrated in Fig 4. Fig 4(a) shows the ECG signal of the subject with atrial fibrillation (AF). Fig 4(b) and (c) show the ECG signal from the patients who underwent an arrhythmia procedure (w/o arrhythmia), so they show regular and normal rhythm. Fig 4(d) represents the ECG from a patient who experienced sinus arrhythmia and is the youngest among all subjects. Sinus arrhythmia is a kind of arrhythmia, which means a variation of normal sinus rhythm that characteristically presents with an irregular beat in which the R-R interval is bigger than 0.12 seconds. Typically, it indicates good cardiovascular health, so healthy children and young adults usually experienced sinus arrhythmia. This result shows that it is possible to identify cardiovascular diseases

such as arrhythmias using the proposed patient monitoring system. Additionally, the estimated oxygen saturation and measured respiration rate from each patient also show good agreement with the value from the patient monitoring system used in ICU.

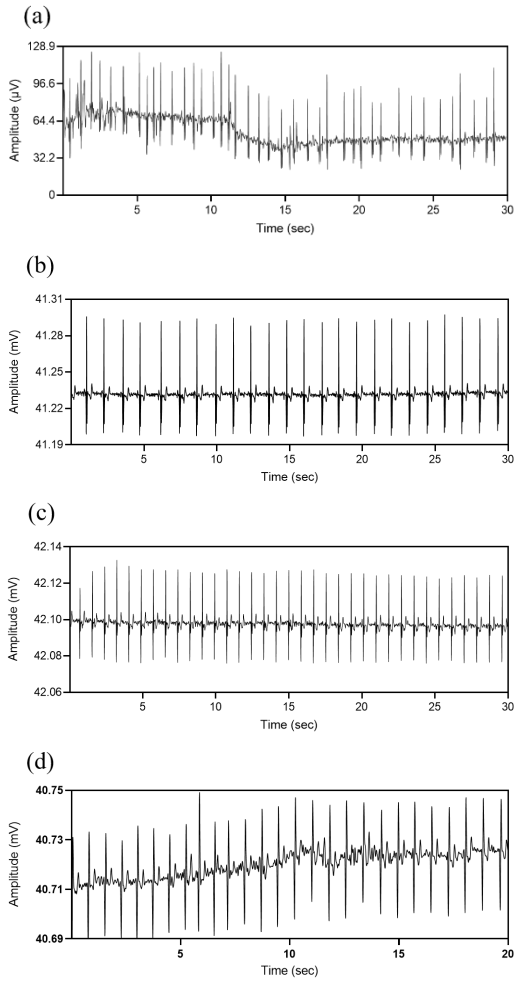


Fig. 4 Acquired ECG data from clinical study

From these results, it is concluded that the proposed system has the potential to overcome the limitation of the existing patient monitoring system in the way of relieving the workload and fatigue of medical staff in the ICU and enhancing the patients' safety. In addition, the proposed system can be a promising candidate for long-term and continuous cardiopulmonary monitoring, especially in the case of post-discharge monitoring.

4. Acknowledgements

This research was supported by National R&D Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by Ministry of Science and ICT (2020M3H2A1078045).

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2020R1A2C2005385).

This research was supported by the Pioneer Research Center Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (2022M3C1A3081294).

5. References

[1] Ye, R., James, D. K., & Tour, J. M. (2019). Laser-Induced Graphene: From Discovery to Translation. In *Advanced Materials* (Vol. 31, Issue 1). https://doi.org/10.1002/adma.201803621

[2] Huang, L., Su, J., Song, Y., & Ye, R. (2020). Laser-Induced Graphene: En Route to Smart Sensing. *Nano-Micro Letters*, *12*(1), 157. https://doi.org/10.1007/s40820-020-00496-0

[3] Rachim, V. P., Lee, J., Kim, Y.-C., Oh, J., Jeong, U., Park, S.-M., A Scalable Laser-Centric Fabrication of an Epidermal Cardiopulmonary Patch. *Adv. Mater. Technol.* 2022, 7,2200242. https://doi.org/10.1002/admt.202200242

[4] Rahman, S., Habel, M., & Contrada, R. J. (2018). Poincaré plot indices as measures of sympathetic cardiac regulation: Responses to psychological stress and associations with pre-ejection period. *International Journal of Psychophysiology*, *133*. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.08.005

국악을 결합한 자연 사운드케이프 경험의 정신생리학적 회복효과

이하람[1*], 나일홍[1], 윤효원[1], 전진용[1,2†], 이건석[3], 안동현[3]
한양대학교 건축공학과[1]
한양대학교 디지털의료융합학과[2]
한양대학교 의과대학 정신건강의학교실[3]

Psycho-physiological restorative effect of combined contents of Korean traditional music with natural Soundscape

Haram Lee[1*], Yihong Lou[1], Hyowon Yoon[2], Jin Yong Jeon[1,2†], Kounseok Lee[3], Dong Hyun Ahn[3]
Department of Architectural Engineering, Hanyang University, Korea[1]
Department of Medical and Digital Engineering, Hanyang University, Korea[2]
Department of Psychiatry, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea[3]
[*]haramchi@hanyang.ac.kr

Abstract

This study was conducted to confirm whether the combined content of Korean natural soundscape and traditional music had a positive psychophysiological effect on the emotions of modern people. To accomplish the goal of this study, longitudinal experiment was carried out and in the process of the experiment, visual elements of soundscape content were provided in the CAVE environment, and auditory elements and music were provided through headphones to investigate the responses of participants. In providing combined content, traditional Korean music was classified and presented according to the tempo, genre, musical instrument group, and perceived feelings of song, and in the case of soundscape images, it was classified and presented according to the ratio of vegetation, sky, water (river, sea, valley), etc. Physiological responses were investigated through questionnaire related to perceived stress and heart rate variability (HRV) to verify the restoration effect physiologically. Participants were general adults with no visual or hearing problems, and the effect was confirmed by comparing psychophysiological responses after the 6-week experience.

1. 연구 배경

공간 환경의 경험으로 인하여 유발되는 정신생리학적 회복효과는 심리반응과 생리반응을 통하여 확인되는데, 심리반응 측면에서는 설문 조사를 기반으로 긍정적인 사운드스케이프가 스트레스 감소나 긍정적인 정서 강화 등의 긍정적인 효과들이 확인된 바 있다[1]. 또한 자연 공간의 심리학적 측면의 restorative effect에 대한 연구가 상당 부분 이루어졌으며, 스트레스 회복과 긍정적인 정서 강화[2] 등의 긍정적인 효과가 입증되었다. 생리반응 측면에서도 heart rate variability (HRV), skin conductance level, electroencephalogram (EEG)과 같은 다양한 생리 반응 지표들을 활용하여 자연 사운드스케이프에 의한 긍정적인 생리 반응이 확인된 바 있으며[3], 다양한 생리지표를 측정하여 그 관계성에 대한 조사가 이루어지기도 하였다[4] .

그러나, 사운드스케이프의 회복과 관련된 연구들은 아직 부족한 실정이며[5], 각 연구자들마다 상이한 결과를 보이고 있어 일반화된 결론에 도달하지 못했다는 한계점이 있다. 또한, 노출되는 시간에 대하여도 시계열 데이터 분석적 접근을 통한 조사가 필요하다. 그럼에도 불구하고, 뇌파의 경우 단순히 sensor level 에서의 PSD (power spectrum density) 분석 정도에서 그치지 않고 source level 에서의 node power, connectivity, brain network 와 같은 분석을 통해 뇌의 부위와 기능적 활성에 따른 고차원적인 반응 해석이 이루어지고 있다

최근 가상현실 기술의 발달로 인하여 VR 환경 체험을 통해 정신생리학적 회복 효과를 확인하는 연구가 진행되었다[6]. 나아가, 자연 사운드스케이프 뿐만 아니라 도시환경 경험을 통한 잠재적인 회복효과가 보고되기도 하였다. 또한, 이러한 회복효과를 적용하려는 시도도 진행되고 있는데, 본 연구에서는 한국 전통음악인 국악 콘텐츠와 사운드스케이프 콘텐츠를 결합하여 평소 스트레스 정도가 비교적 높은 청년층에 대한 영향을 조사하였다.

2.연구 방법

사운드스케이프 영상 콘텐츠는 그림1과 같이 6 채널의 360 camera (Insta 360 pro, Insta 360)을 사용하여 고화질로 녹화하였고, 소리는 4 채널 마이크 (Soundfield SPS 200, Sound field Ltd.)을 portable sound recorder (Mixpre-6, Sounddevices) 에 연결하여, A-formant first-order ambisonic set-up 으로 녹음하였다. 또한, 실험실 환경에서 평가 환경을 구축할 때, 실제 현장과 동일한 음압 레벨로 calibration 해주기 위해 별도의 보정용 마이크로폰 (half-inch microphone, AE 46, GRAS Sound and Vibration)을 이용해 동시 측정을 진행하였으며, portable sound recorder (AS-70, RION)에 연결하여 녹음하였다. 실험실 환경에서 피험자들은 곡면으로 설계된 CAVE 환경(빔프로젝터 3대)을 통하여 시각 환경을 체험하였고, closed-type headphone (Sennheiser)를 통해 청각 자극을 제공받았다. 본 실험은 20대 중반의 대학원생 60명이 참여하였다. 15분간의 combined contents 체험을 전후로 설문과 생리반응 측정(HRV)이 진행되었고, 측정 회기는 1시간 정도가 소요되었다.

HRV 측정은 SA-3000NEW (Medicore, Korea)을 이용하여 측정을 진행하였다. 이 때, HRV 측정 지표로는 총 4 가지 파라미터를 선정하였으며, 선정된 지표의 정의는 다음과 같다: 1) 자율신경계의 전체적인 활성 정도를 의미하는 total power (TP), 2) 동성 심박 (sinus rhythm) 사이의 R-R 간격의 표준 편차로 계산되면서 스트레스 저항도를 의미하는 the standard deviation of normal to normal (SDNN), 3) HR 과

HRV의 파라미터를 이용해 인체에 가해지는 pressure의 정도를 표현하며 스트레스 지수를 의미하는 Physical Stress Index (PSI). 심리반응은 스트레스 척도로 perceived stress scale (PSS), 우울증 척도로 patient health questionnaire-9 (PHQ-9), 불안척도로 generalized anxiety disorder (GAD-7)이 활용되었다.

그림 1. 사운드스케이프 콘텐츠



3. 연구 결과

국악 VR 사운드스케이프 환경 체험을 통해 주차별 실험전후 심리반응 결과에 스트레스를 회복하는 것을 확인할 수 있었으며, 생리반응에 자율신경도(TP), 스트레스 저항도 (SDNN), 스트레스 지수 (PSI) 주차별 실험후 유의한 차이가 나왔고 정서회복에 긍적적인 효과가 확인할 수 있었다. 심리적 반응에서 스트레스, 우울증, 불안 장애에 대한 자가 진단 척도 결과를 살펴보았다. 데이터의 정규성을 검증하고, 짝지어 t-검정을 실시하였다. 참가자들의 스트레스 상태는 약간의 스트레스와 중간 정도의 스트레스를 겪고 있었으며, 일부는 심한 스트레스 상태였으며, 첫 주차 체험에서 스트레스 척도는 큰 변화가 없었다. 참여자들의 불안 및 우울장애 평가를 살펴보면 경미한 불안 및 우울감이 있었고, 경험 후 전반적으로 감소했지만 통계적으로 유의미한 수준은 아니었다. 그림 2에 나타난 바와 같이 6주간의 체험을 통하여 PSS 점수가 유의하게 감소됨을 확인하였으며, 나머지 심리반응 척도에서는 유의한 변화가 나타나지 않았다.

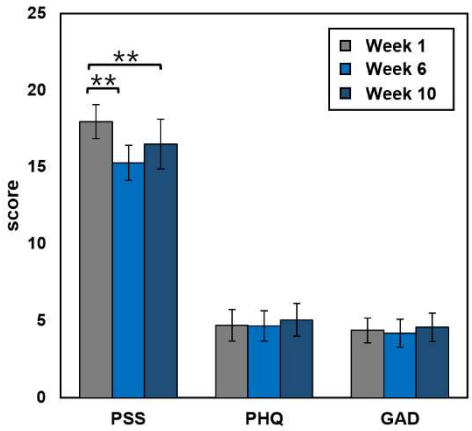


그림 2. 장기적 체험에 따른 심리반응 (**: p<0.01)

그림 3에 나타난 바와 같이 6주간 체험에 따른 HRV 결과를 살펴보자면 자율신경계의 활성화 수준을 나타내는 TP는 전체적으로 유의한 상승을 보였다. 스트레스 저항성을 의미하는 SDNN은 평균적으로 12% 정도 상승하였고, 스트레스 지수인 PSI 또한 평균적으로 10% 정도 유의하게 감소하였다. 심리반응과 HRV간의 상관관계를 분석한 결과 TP와 PSS는 유의한 음의 선형상관관계(R=-0.15; p<0.05)를 보였다. 체험 이후 4주 뒤인 10주차 측정에서 확인 가능한 유지효과를 살펴보자면 자율신경활성도, 스트레스저항도와 스트레스지수는 모두 10주차까지 효과를 어느정도 유지한 것으로 확인된다. PSS 점수도 유의한 감소가 10주차까지 유지된 것을 확인할 수 있었다.

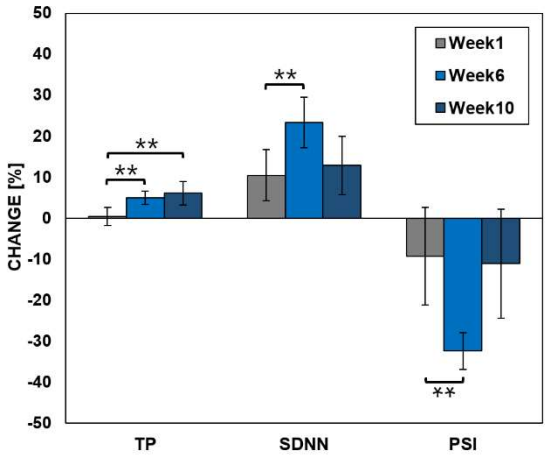


그림 3. 장기적 체험에 따른 HRV반응 (**: p<0.01)

4. 결론

피험자의 장기적인 체험에 따른 반응을 분석하여 국악과 VR 사운드스케이프 콘텐츠 체험의 정신생리학적 회복효과를 확인하였고, 특히 스트레스 완화와 관련된 지표에서 잘 드러났다. VR 환경에서의 자연환경과 같은 심리 회복이 도출된 것은 자연환경에 방문이 어려운 도시인에게 국악 VR 사운드스케이프 체험이 심리 및 생리적인 측면에서 긍정적인 효과를 줄 수 있음을 말한다. 본 연구의 결과는 VR 기술을 활용한 디지털 헬스케어 분야에서도 활용될 가능성이 높다.

5. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: HI22C197300). 또한 한양대학교 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 진행되었음(HYUIRB-202211-004).

6.참고 문헌

[1] Krzywicka, P., & Byrka, K. (2017). Restorative qualities of and preference for natural and urban soundscapes. Frontiers in psychology, 8, 1705.

[2] Aletta et al., 2018; Medvedev, Shepherd, & Hautus, 2015; Choe, Jorgensen, & Sheffield, 2020

[3] Yu, C. P., Lee, H. Y., & Luo, X. Y. (2018). The effect of virtual reality forest and urban environments on physiological and psychological responses. Urban forestry & urban greening, 35, 106-114.

[4] Li, Z., & Kang, J. (2019). Sensitivity analysis of changes in human physiological indicators observed in soundscapes. Landscape and Urban Planning, 190, 103593.

[5] 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.

[6] Jeon, J. Y., Jo, H. I., & Lee, K. (2021). Potential restorative effects of urban soundscapes: Personality traits, temperament, and perceptions of VR urban environments. Landscape and Urban Planning, 214, 104188.

Spatially uniform dual wavelength illumination for pulse oximetry imaging system

Riaz Muhammad[1], Kay Thwe Htun[1], Ezekiel Edward Nettey-Oppong[1], Ahmed Ali[12], Dae Keun Jeon[3], Hyun-Woo Jeong[4], Kyung Min Byun[56], and Seung Ho Choi[17*]

[1]Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju 26493, Republic of Korea
[2]Department of Electrical Engineering, Sukkur IBA University, Sukkur 65200, Pakistan
[3]Mediana, R&D Center, Wonju 26365, Republic of Korea
[4]Department of Biomedical Engineering, Eulji University, Seongnam 13135, Republic of Korea
[5]Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Yongin 17104, Republic of Korea
[6]Department of Electronics and Information Convergence Engineering, Kyung Hee University, Yongin 17104, Republic of Korea
[7]Department of Integrative Medicine, Major in Digital Healthcare, Yonsei University College of Medicine, Seoul 06229, Republic of Korea
[*]seunghochoi@yonsei.ac.kr

Abstract

Pulse oximetry is a non-invasive technique for measuring blood oxygen saturation. However, its detection scheme heavily relies on single-point measurements which is heavily influenced by the profile of illumination, spatial variations in blood flow, and skin pigment. To overcome these issues, imaging systems that measure the distribution of oxygen saturation have been demonstrated. However, previous imaging systems have relied on red and near-infrared illuminations with different profiles, resulting in inconsistent ratios between transmitted red and near-infrared light over space. Such inconsistent ratios can introduce fundamental errors when calculating the spatial distribution of oxygen saturation. In this study, we developed a novel illumination system specifically designed for a pulse oximetry imaging system. For the illumination system, we customized the integrating sphere by coating a mixture of barium sulfate and white paint inside it and by coupling eight red and eight near-infrared LEDs. The illumination system created identical patterns of red and near-infrared illuminations that were spatially uniform. This allowed the ratio between transmitted red and near-infrared light to be consistent over space, enabling the calculation of the spatial distribution of oxygen saturation.

1. Background

Pulse oximetry is commonly used as a non-invasive method for measuring the blood oxygen saturation (SpO_2) and the heart rate of patients in hospitals and homes [1]. Pulse oximetry measures the percentage of oxygenated hemoglobin in the arteries [2]. During detection, the interaction of light with the area of measurement is achieved via transmission or reflection methods [3]. In the transmission method, light incidents on one side of the targeted peripheral region, and the transmitted light is detected by a photodetector placed either on the opposite side or side-by-side with the light source, whereas the light source and photodetector are located on the same side of the targeted region in the reflection method. Photoplethysmogram (PPG) signals, generated by shining red and near-infrared light on the skin, provide information on both oxygenated and deoxygenated hemoglobin and are commonly used to quantify blood oxygen saturation [4].

Conventional pulse oximetry methods are limited to single-point measurements, and hence the measurements are influenced by the shape of illumination, spatial variations in blood flow [5], and skin pigment [6]. To overcome these challenges, imaging systems that measure the distribution of blood oxygen saturation have been demonstrated. However, previous camera-based pulse oximetry imaging systems relied on two different patterns of red and near-infrared illuminations. When spatial profiles of the input red and near-infrared illumination are different, the ratio between transmitted red and near-infrared light also differs across space [7]. The mismatch between the red and near-infrared illumination profiles can introduce fundamental errors [8]. Therefore, spatially uniform dual wavelength illumination is required to eliminate the occurrence of artifacts due to spatially varying light sources.

In this study, we developed a novel illumination system specifically designed for use in a pulse oximetry imaging system. The illumination system developed in this study created two identical patterns of red (630 nm) and near-infrared (940 nm) illuminations that are spatially uniform.

2. Methodology

A transmission pulse oximetry imaging system was developed for measuring the spatio-temporal distribution of blood oxygen saturation over time. As indicated in Figure 1a, the developed technology has two major components: an imaging system, and a light source. Figure 1b shows the front and top view of the experimental set-up of the pulse oximetry imaging system.

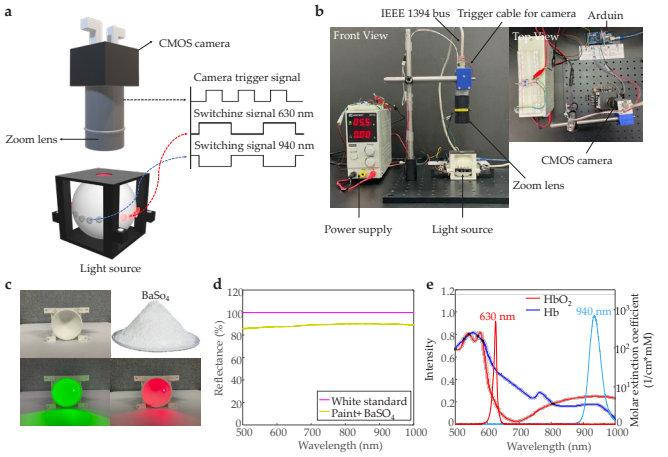


Figure 1. Optical/electrical configuration and materials of pulse oximetry imaging system

The imaging system consisted of a CMOS camera, a zoom lens, an integrating sphere, and light emitting diodes (LEDs) as the light source. Red (630 nm) and near-infrared (940 nm) LEDs were used as input light sources for the integrating sphere. The illumination system design aimed to balance light distribution and brightness while conforming to established guidelines for the proper operation of integrating spheres. A mixture of Barium sulfate (97.5–100%) and white paint at a 50:50 volume ratio with 20% water content was prepared. The mixture was stirred and allowed to settle for 2 h to achieve a uniform mix. The interior of the integrating sphere was then coated with three layers, each with a specified drying time of 10 h, to ensure a consistent thickness. Red and green lasers were focused on a sectioned piece of the sphere, and the distribution of scattered light was recorded (see Figure 1c). The reflectance spectra of the mixture of $BaSO_4$ and white paint were also measured and compared with Spectralon white standard. The results showed that a mixture of $BaSO_4$ and white paint provides a reflection of 87% (see figure 1d),

which is acceptable for multiple scattering purposes.

The specific absorption coefficients of oxygenated (HbO_2) and deoxygenated hemoglobin (Hb) have distinct spectral dependence. As shown in Figure 1e, red light at 630 nm is absorbed by deoxygenated hemoglobin (Hb) more than oxygenated hemoglobin (HbO_2), whereas near-infrared light at 940 nm is absorbed by HbO_2 more than Hb. Upon transmission or reflection through tissue, the red or near-infrared light is attenuated due to absorption by biological molecules and scattering by larger tissue structures.

The monochrome CMOS camera was controlled by an Arduino and took images with a resolution of 1280 × 1024 pixels at a frame rate of 28 frames per second. Once a set of recordings was successfully acquired, the raw image frames were divided into discrete regions of interest (ROIs) to produce a new set of reduced frames, where the value of each pixel in the new frame was set as the average of all the pixel values within each ROI. These averaged values were used to obtain the imaging-PPG signal at the corresponding wavelength. Each of the two PPG signals was divided into a 10-s subset, and the AC and DC components of the PPG signals were obtained using average peak-to-peak and mean values, respectively, from each of these subsets.

3. Results

The dimensions of the designed integrating sphere are illustrated in Figure 2a. The fabricated integrating sphere used in the developed pulse oximetry imaging system was efficient in yielding high radiance. The uniform distribution of light within the sphere ensures a consistent uniform profile independent of time and changes in wavelength. As shown in Figure 2b, the output light from the designed integrating sphere was uniformly distributed over the entire outport port area for both input light sources at 630 nm and 940 nm. The realized uniform light profile is also illustrated in Figure 2c.

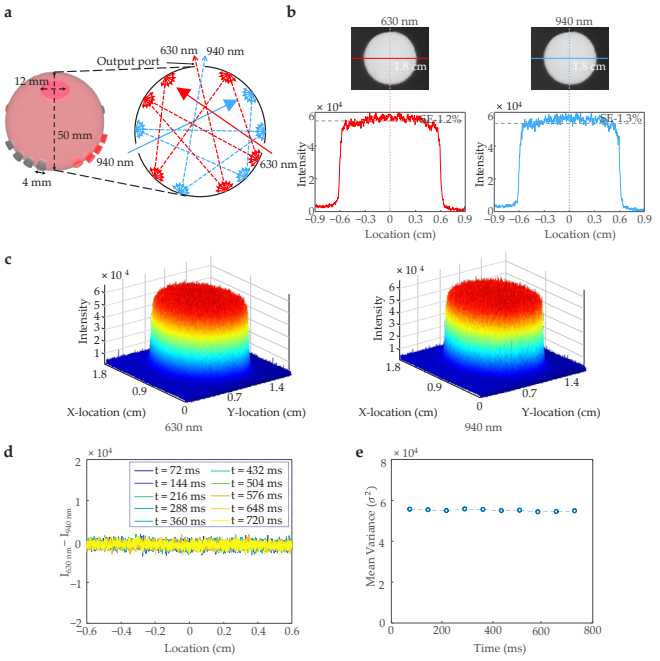


Figure 2. Characterization of illumination profile

Additionally, we characterized the transmission pattern of our illumination system. To achieve this, we placed a thin diffuser sheet over the output port of the integrating sphere. Next, we alternately turned the input LEDs ON and OFF and captured images of the transmitted light through the diffuser at two wavelengths—630 nm and 940 nm. Subsequently, we calculated the intensity difference by subtracting the 940 nm profile from the 630 nm profile and plotted it over space and time (see Figure 2d). We also calculated the mean variance of the difference over time (see Figure 2e). The integrating sphere ensured a uniform illumination profile over the dual wavelengths in both space and time, resulting in improved image quality and accurate measurements of blood oxygen saturation.

An experimental test was conducted by imaging a fingertip. Figure 3a illustrates the relative position of the imaged illuminated area of the fingertip. The mean values of the pixels contained in the highlighted regions of the fingertip are plotted against time. The signal-to-noise ratio (SNR) plot suggests that the PPG signals obtained from different spatial locations are consistent and have a relatively constant SNR (see Figure 3b). Fourier spectra of the red (630 nm) and NIR (940 nm) PPG signals are depicted in Figure 3c. The pulsatile component, evident at 1.19 Hz (71.4 bpm), is profound in both spectra. The respiratory component, demonstrated at 0.25 Hz (15 BR/min), is also apparent in both signals.

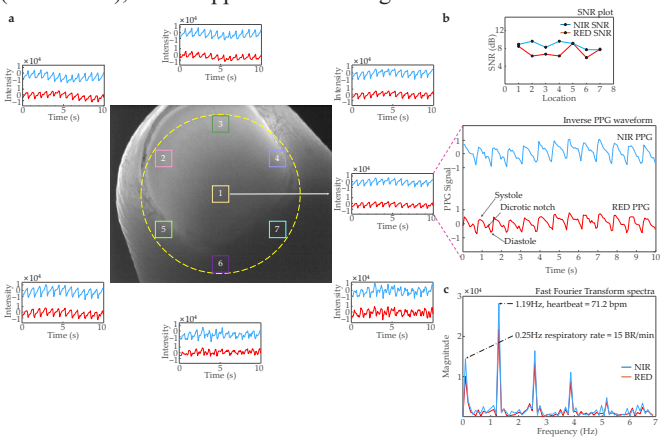


Figure 3. Measurement of photoplethysmogram using pulse oximetry imaging system

The spatial distribution of blood flow as a function of time (i.e., the spatio-temporal data) and the derived PPG waveforms are shown in Figure 4a for red illumination and in Figure 4b for NIR illumination.

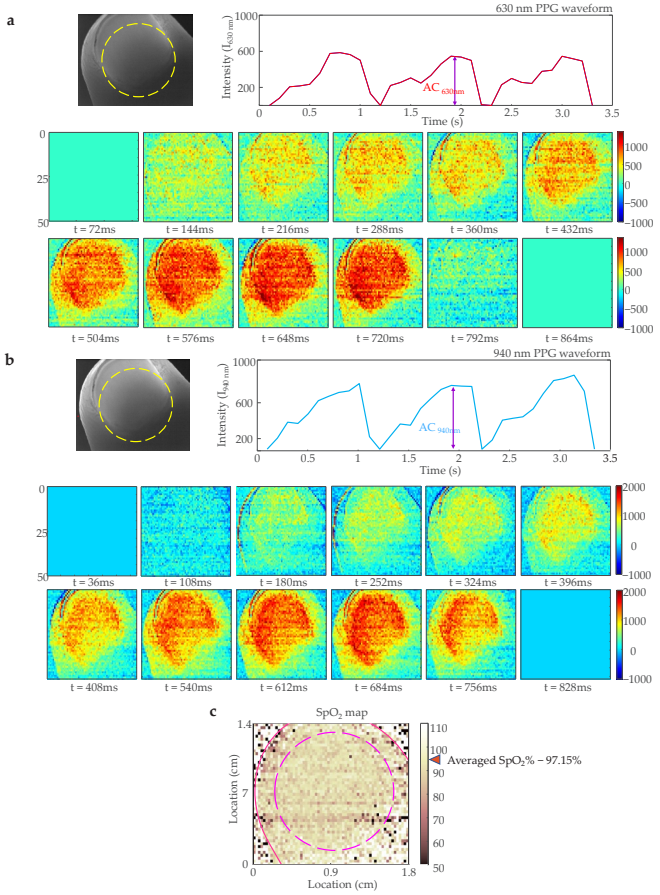


Figure 4. Spatio-temporal assessment of blood oxygen saturation using pulse oximetry imaging system

The spatial and temporal characteristics of blood flow in the fingertip were analyzed by utilizing the images captured under the red (630 nm) illumination. The processed images, captured over the period during the experiment, demonstrated a clear connection between the pulsatile blood flow in the fingertip and the cardiac cycle (see Figure 4a). To further analyze the relationship between the cardiac cycle and pulsatile blood flow in the fingertip, the captured time-series images of the fingertip during near-infrared (940 nm) illumination were processed after removing the DC component. The resulting images, shown in Figure 4b, highlight the spatial variations in the pulsatile blood flow. To evaluate the performance of our pulse oximetry imaging system, we combined the processed red and near-infrared images to estimate the blood oxygen saturation (SpO_2) at individual locations within the peripheral region in the fingertip using the fundamental theory of pulse oximetry as shown in Figure 4c.

Our results showed that both 630 nm and 940 nm images contain physiological information about the blood flow within the peripheral region of the tissue under investigation. The measured physiological parameters were comparable to those of a commercial Patient monitor. Our imaging technique eliminates limitations related to inconsistent illumination profiles between the two wavelengths in the peripheral region and provides rich spatio-temporal information about blood oxygen saturation at different locations.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF), grant-funded by the Korean government (MSIT) (No. 2022R1A2C1010151;2022R1C1C1011328;2022H1D3A2A02081592) and the Brain Korea 21 Four Program. This research was also supported by “Regional Innovation Strategy (RIS)” through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (MOE) in 2023 (2022RIS-005).

5. References

[1] Manta, C., et al., An evaluation of biometric monitoring technologies for vital signs in the era of COVID-19. Clinical and translational science, 2020. 13(6): p. 1034-1044.

[2] Michard, F., Hemodynamic monitoring: would a pulse oximeter do the job? Critical Care Medicine, 2021. 49(2): p. 383-386.

[3] Troughton, J.G., P. Brige, and M. Ramuz, Flexible, Implantable, Pulse Oximetry Sensors: Toward Long-Term Monitoring of Blood Oxygen Saturations. Biomedical Materials & Devices, 2023: p. 1-13.

[4] Charlton, P.H. and V. Marozas, Wearable photoplethysmography devices, in Photoplethysmography. 2022, Elsevier. p. 401-439.

[5] Kumar, M., et al., PulseCam: a camera-based, motion-robust and highly sensitive blood perfusion imaging modality. Scientific reports, 2020. 10(1): p. 1-17.

[6] Cabanas, A.M., et al., Skin pigmentation influence on pulse oximetry accuracy: a systematic review and bibliometric analysis. Sensors, 2022. 22(9): p. 3402.

[7] Mannheimer, P.D. The light–tissue interaction of pulse oximetry. Anesth. Analg. 2007, 105, S10-S17.

[8] Torp, K.D.; Modi, P.; Simon, L.V. Pulse oximetry. In StatPearls; StatPearls Publishing: St. Petersburg, FL, USA, 2022.

합성곱 신경망과 active shape model을 활용한 요추 특징점 검출 방법

최민호[1], 장준수[1*]
한국한의학연구원 디지털임상연구부[1]

A robust vertebra landmark localization method with convolutional neural networks and active shape model

Minho Choi[1] , Jun-Su Jang[1*]
Digital Health Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, Korea
*junsu.jang@kiom.re.kr

Abstract

Spine related diseases such as scoliosis and spondylolisthesis can be identified by examining X-ray images, and many deep learning methods are being widely studied to automate the diagnosis process. However, still some erroneous results can be occurred due to individual variation in spinal morphology and the ambiguity of X-ray images. This paper proposes a robust method to localize landmarks in lumbar X-ray images using convolutional neural networks and active shape model. The active shape model is employed to correct the locations of landmarks obtained from heatmap responses of the networks. To verify the proposed method, the maximum errors in landmarks detection with and without the proposed method were calculated and compared, and the advantages of the method was confirmed by the comparison results.

1. 연구 배경

척추측만증, 척추전방전위증, 그리고 압박골절 등과 같이 척추의 구조적 변형에 기인하는 척추 관련 질환은 X-ray, CT, 그리고 MRI 등을 활용한 의료진의 영상 판독으로 진단 가능하며, 이중 편의성과 경제성 측면에서 장점을 가진 X-ray 영상을 활용한 척추 변형 판독이 의료 현장에서 가장 활발하게 이루어지고 있다. 최근 AI 기술과 데이터 저장 및 관리 인프라의 발달로 의료 기관에서의 영상 진단을 AI 알고리즘으로 자동화하고자 하는 시도가 진행되고 있으며, 앞서 기술한 X-ray 영상을 기반으로 하는 척추 변형 판독 작업 또한 의료진의 진료 부담을 경감하고 판독의 일관성을 높이고자 하는 목적에서 AI 기술을 활용하고자 하는 연구가 폭넓게 수행되고 있다 [1].

Cobb angle 등과 같은 척추 변형에 관한 정보를 얻기 위해서는 입력되는 X-ray 영상을 분석하여 영상 내 척추정렬 또는 추체의 특징점을 검출하는 작업이 선행되어야 하며, 이를 위해 convolutional neural network (CNN) 등을 기반으로 하는 딥러닝 알고리즘들이 제안되었다. 해당 방법들에서는 주로 검출하고자 하는 특징점에 대응되는 영상 내 위치를 heatmap이라는 반응점으로 구성하여 알고리즘을 학습 및 활용하였으며, 기존에 연구되어온 영상 처리 기반의 방법들에 비하여 우수한 X-ray 영상 분석 성능을 결과로 보여주었다 [2]. 하지만, 척추 형태의 개인별 특이성 및 다양성과 뼈들 간의 중첩 및 흐릿함으로 인한 X-ray 영상의 모호함 등이 특징점 검출을 어렵게 하는 요소로 여전히 작용하고 있다.

본 논문에서는 요추 X-ray 영상의 특징점 검출에서 발생하는 오류를 보정하기 위하여 딥러닝 알고리즘의 출력인 heatmap 결과와 active shape model을 활용하는 방법을 제안한다. Active shape model은 학습 영상 내 특징점의 통계적인 분포 특성을 바탕으로 입력 영상 내의 특징점을 점진적으로 보정하기 위한 기술로, 기존에 특징점 위치를 갱신하기 위하여 영상의 gradient 값 등을 활용했던 것과 달리, 제안하는 방법에서는 heatmap의 결과를 이용하여 딥러닝 알고리즘의 출력 정보가 특징점 보정에도 활용될 수 있도록 하였다. 연구의 결과에서 제안한 방법을 통하여 특징점 검출 오류를 줄일 수 있음을 확인할 수 있었고, 해당 방법을 활용하면 보다 강인한 요추 X-ray 영상 판독 시스템을 구성할 수 있을 것으로 예상된다.

2.연구 방법

제안하는 방법은 5개 요추(L1~L5)의 네 모서리 지점과 제1천추 상연의 양 두 끝점을 포함하는 총 22개의 특징점을 검출하기 위해 각 특징점에 대응되는 heatmap 응답 결과를 산출하는 2단계 CNN 네트웍을 사용하고, 특징점 검출 결과를 active shape model을 활용하여 보정한다. 특징점의 통계적 분포 특성을 대표하는 shape model은 각 학습 데이터의 특징점 위치를 44개 요소의 벡터로 변환하고, 전체 학습 데이터에 대한 변환 데이터를 Procrustes analysis를 통하여 공통 좌표계로 정렬 및 Principal component analysis를 수행하여 구성한다.

딥러닝 모델을 통하여 분석 대상 영상 내 특징점 위치에 대한 heatmap 결과가 얻어지면, 우선 각 특징점에 대한 검출 신뢰도를 평가한다. 이를 위해 각 특징점에 대한 heatmap의 두 local maximum point, P_1과 P_2를 검출하며, 해당 두 지점의 heatmap response 값을 H_1과 H_2 ($H_1 > H_2$)이라고 하면 각 특징점에 대한 검출 신뢰도, R을 전체에 대한 H_1의 비율인 $R = H_1/(H_1 + H_2)$로 계산한다.

딥러닝 모델에 의해 결정된 22개 특징점 위치에 대응되는 벡터를 Y라 하면, 구성한 shape model의 평균 벡터와 Eigen 벡터를 활용하여 Y에 대응되는 Eigen value를 계산하고 이를 통하여 shape model로 Y로 근사하는 벡터 X를 얻는다 [3]. 그 후 X는 계산된 각 특징점에 대한 P_1, P_2, H_1, 그리고 H_2를 활용하여 Y로 갱신되며, 갱신된 Y에 상기 언급한 shape model에 의한 근사와 X에서 Y로의 갱신이 지정한 횟수만큼 반복적으로 수행된다. 그리고 최종적으로 산출한 Y를 22개의 특징점 위치로 변환함으로써 딥러닝 모델에 의해 검출된 특징점 위치의 보정이 완료된다.

X에서 Y로의 변환을 위해 각 특징점별로 현재 위치에서 P_1과 P_2까지의 거리를 계산하고 보다 가까운 지점을 P_0라 하면, 현재 위치에서 일정 크기의 window를 지정하고 P_0 지점과 가장 가까운 지점으로 이동함으로 변환이

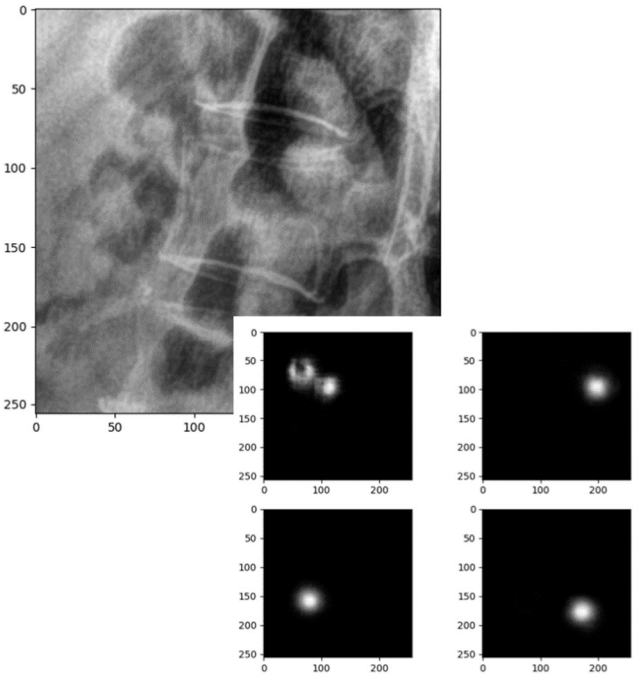


그림 1. 제1요추(L1) 특징점 검출을 위한 딥러닝 알고리즘의 heatmap 출력 결과

이루어진다. 이는 heatmap 상의 local maximum 중 shape model에 의한 보정 경향성에 부합하는 지점을 선택 및 활용하기 위한 것으로, 전체 특징점들의 R 값 중 최소 값이 일정 문턱값, T 이상인 경우에는 다른 local maximum 후보를 탐색할 필요가 없다고 간주하고 P_0 를 P_1 으로 고정한다. 실험적으로 T 는 0.6으로 설정하였고, shape model에서 사용하는 Eigen 벡터는 Eigen value 크기 순 상위 18개를 사용하고 최종적인 Y 계산에서만 최소 R값이 T 이상인 경우에 한하여 사용 Eigen 벡터 수를 22개로 증가시켜 Y 갱신에 자유도를 추가 부여하고자 하였다.

3. 연구 결과

제안한 방법을 검증하기 위하여 NHANES II와 BUU Spine 데이터셋을 합한 1,524장의 영상을 학습에 사용하였고, 가톨릭관동대학교 국제성모병원에서 획득한 1,000장의 영상을 테스트셋으로 활용하였다. 특징점 검출은 Pose-net과 M-net을 결합한 2단계 CNN 모델을 이용하였다 [1]. 해당 모델은 각 요추의 중심점 및 제1천추 상연 중심을 먼저 검출하고 해당 결과를 바탕으로 입력 영상을 잘라 최종적인 특징점 검출에 활용한다. 그림 1은 해당 딥러닝 모델 결과의 예시로, 그림과 같이 각 특징점에 대응되는 heatmap이 결과로 산출되게 된다.

딥러닝 모델을 통한 특징점 검출 결과에 제안한 보정 방법을 적용한 예시는 그림 2와 같다. 해당 예시에서는 제2요추(L2)의 왼쪽 상단 지점이 큰 검출 오차를 가지고 있었고, 이것이 제안한 active shape model 방법을 통하여 올바른 위치로 교정될 수 있었다. 그 밖에 제4요추(L4)의 왼쪽 하단 지점 또한 제안된 방법을 통해 보다 실제 값과 가까운 지점으로 보정이 되었다. 제안한 방법은 이처럼 전체적인 특징점을 분포를 고려하여 잘못 검출된 특징점을 보정하며, 보정을 위해 gradient profile과 같이 영상에서 별도의 특성을 추출하는 것인 아닌 딥러닝 모델의 heatmap 결과를 활용함으로써 전통적인 영상처리 대비 딥러닝 모델이 가진 우수한 영상 분석 능력을 최대한 이용한다는 장점을 가지고 있다.

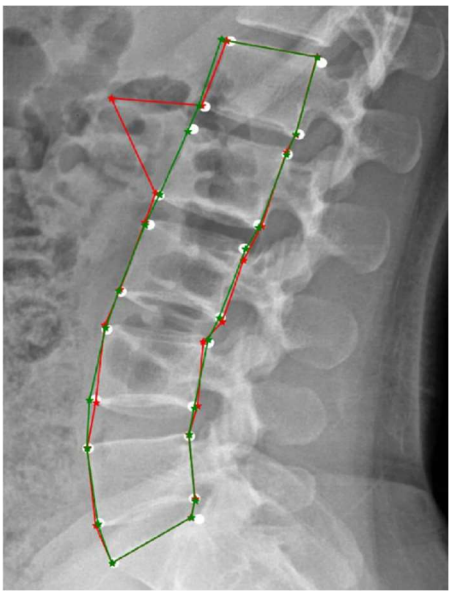


그림 2. 제안한 방법의 의한 보정 효과. 흰색 점: 특징점 참값 위치, 붉은색: 보정 전, 녹색: 보정후.

제안한 방법을 통한 보정 전후의 변화를 정량화하기 위해 각 영상별로 특징점 검출의 최대 오차 픽셀값을 계산하였다. 그리고 비교를 위하여 각 요추의 네 변과 제1천추 상연 길이의 평균을 구하고 해당 값의 20%를 허용 오차, $\boldsymbol{e_a}$로 정의하였다. 보정 전후 최대 오차의 분포를 $\boldsymbol{e_a}$를 활용하여 비교한 결과는 표 1과 같다. 첫 번째 열은 최대 오차가 $\boldsymbol{e_a}$ 이내인 데이터의 개수로 보정 전에는 1,000 중 111개 데이터의 최대 오차 값이 $\boldsymbol{e_a}$ 보다 컸지만 보정 후에는 83개로 25.23% 줄어든 것을 확인할 수 있었다. 최대 오차 값이 $\boldsymbol{e_a}$보다 큰 경우는 대부분이 $\boldsymbol{e_a}$~$\boldsymbol{2e_a}$ 범위에 데이터가 존재하였고, 제안한 방법을 통하여 해당 구간의 데이터 개수 또한 74에서 54로 27.03% 줄어든 것을 볼 수 있었다. 최대 오차가 $\boldsymbol{5e_a}$ 이상으로 매우 큰 경우도 제안한 방법을 통하여 오차를 줄일 수 있었으며, 해당 구간의 25개의 데이터를 19개로 24% 줄이는 등 제안한 방법을 통하여 보다 강인한 요추부 X-ray 영상 내 특징점 검출을 수행할 수 있었다.

표 1. 보정 전과 후의 최대 오차 값 분포 비교

	$\leq e_a$	$\leq 2e_a$	$\leq 3e_a$	$\leq 4e_a$	$\leq 5e_a$	$>5e_a$
보정 전	889	74	9	1	2	25
보정 후	917	54	10	0	0	19

4. Acknowledgements

본 연구는 한국한의학연구원 "AI 한의사 개발을 위한 ICT 기반 한의 중점 질환 진단 예측 기술 개발 (KSN1823130)" 과제의 지원을 받아 수행되었음.

5.참고 문헌

[1] A. Chang-Hyeon et al. "Part Affinity Fields and CoordConv for Detecting Landmarks of Lumbar Vertebrae and Sacrum in X-ray Images." *Sensors*,Vol 22, No.22, p.8628, 2022

[2] K. Kangcheol et al. " Automation of spine curve assessment in frontal radiographs using deep learning of vertebral-tilt vector." *IEEE Access,* Vol 8, p.84618-84630, 2020

[3] T. Cootes et al. " An introduction to active shape models." *Image processing and analysis,* Vol 328, p223-248, 2000

응급실 대화 텍스트 데이터를 이용한 진료 프로세스 자동 분류 인공지능 알고리즘

서재원[1] , 김영재[2], 김광기[1,2*]

가천대학교 융합의과학과 의용생체공학전공[1]

가천대학교 IT융합대학 의공학과[2]

Artificial-intelligence algorithm for classification of treatment process using conversation in emergency room

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

It is essential to systematize through treatment process determination for prompt and efficient treatment in the emergency room where unpredictable emergencies continuously occur. The rapid development of artificial intelligence and its performance are steadily being proven, and among them, various studies using medical field and emergency room data have been conducted in natural language processing research on natural language and time series data. Therefore, in this study, we proposed an automated artificial intelligence based treatment process classification model using text data on conversations collected during emergency treatment. We used Term frequency-inverse document frequency(TF-IDF) algorithm and BERT for word embedding and got AUC of 0.9733(±0.0116) in TF-IDF based model. The proposed algorithm has significant potential for improving the quality of emergency services.

1. 연구 배경

응급실은 경미한 증상의 환자부터 시각을 다투는 위급한 환자까지 예측 불가한 대상의 다양한 환자가 내원하게 되며 의료진은 내원한 환자들의 급성 질환 및 신체 이상에 대한 신속하고 통합적인 판단을 통해 응급진료를 수행해야 한다. 하지만 연간 증가하는 응급의료의 수요에 비하여 국내 응급실 수는 지속적으로 감소 중이며 이 과정에서 유발되는 응급실 과밀화 현상은 진료 체계의 혼선과 더불어 환자의 체류 시간을 증가시키며 응급의료 서비스의 질적 수준을 하락시키는 원인이 된다. 따라서 다수의 환자를 효율적으로 관리하기 위해서는 체계화된 프로세스에 맞춰 제한된 자원을 효율적으로 배치해야 하며 이를 위하여 신속한 프로세스 파악이 필요하다[1].

인공지능의 급속한 발전과 그 성능은 꾸준히 입증되고 있으며 그 중 자연어 및 시계열 데이터에 대한 자연어 처리(Natural language processing) 연구에서도 인공지능 모델들이 뛰어난 성능과 함께 큰 이슈를 보이고 있다. 의료 분야에서의 적용 역시 활발히 진행 중이며, 응급실 데이터를 활용하여 다수의 연구들 역시 꾸준히 진행되어 왔으며 그 유효성을 입증해왔다[2]. 하지만 주요한 연구 방향은 코호트(cohort) 데이터를 이용한 환자의 예후 예측 또는 중증도 분류와 관련된 연구들이 대다수를 차지하였으며 진료 과정에서의 의료진과 환자의 대화 내용을 기반으로 진료 프로세스를 구분하고자 한 연구는 보고된 바 없다.

따라서 본 연구에서는 의료진과 환자의 대화 내용을 활용하여 기존 응급실의 진료 프로세스를 인공지능 기반의 자연어 처리 알고리즘을 통해 자동으로 분류하고 이를 환자 및 의료진에게 제공함으로써 긴급한 상황에 대하여 유동적이고 실시간 대응을 통해 환자 대기시간 감축 및 특수 상황에서의 대처가 가능하도록 하여 응급 서비스의 질적 향상을 목표로 한다.

2. 연구 방법

2.1 데이터

실험에 사용된 데이터는 응급실 현장에서 음성 녹음으로 수집된 의료진과 환자의 대화를 수동 전사 작업한 텍스트 5,244 건이다. 진료 프로세스는 예진, 초진, 투약 및 검사, 검사결과 설명 및 퇴실 총 4가지의 클래스로 구분하였다. 환자가 응급실에 접수 후 진료 과정에서 진행된 의료진, 보호자 및 환자 간의 발화 내용에서 4가지 프로세스에 해당되는 대화 부분을 한 건의 데이터로 정의하였다.

전체 데이터에 대하여 학습을 위한 학습 셋(Train set), 과적합 방지를 목적으로 학습 과정에서 검증을 위해 활용되는 검증 셋(Validation set), 최종 학습 모델의 성능 평가를 위하여 학습에 사용하지 않고 별도로 분리된 평가 셋(Test set)을 각 3:1:1의 비율로 구성하여 학습 및 성능 평가를 진행하였으며, 각 클래스에 따른 학습 및 평가 데이터의 수는 아래 표 1과 같다.

	TRAIN	VALIDATION	TEST	TOTAL
CLASS 1	629	210	210	1,048
CLASS 2	859	286	286	1,431
CLASS 3	988	329	329	1,646
CLASS 4	671	224	224	1,119
TOTAL	3,146	1,049	1,049	5,244

표 1. 학습 및 성능 평가에 사용된 클래스 별 데이터 수. Class 0는 예진, Class 1은 초진, Class 2는 투약 및 검사 그리고 Class 3은 검사 결과 설명 및 퇴실을 의미함.

2.2 Term frequency-inverse document frequency(TF-IDF)

TF-IDF는 다수의 문서에서 특정 단어가 각 문서에서 등장하는 빈도에 따라 해당 단어의 중요한 정도를 수치화한 값이다. 자연어 처리 알고리즘에서 TF-IDF를 이용하여 입력

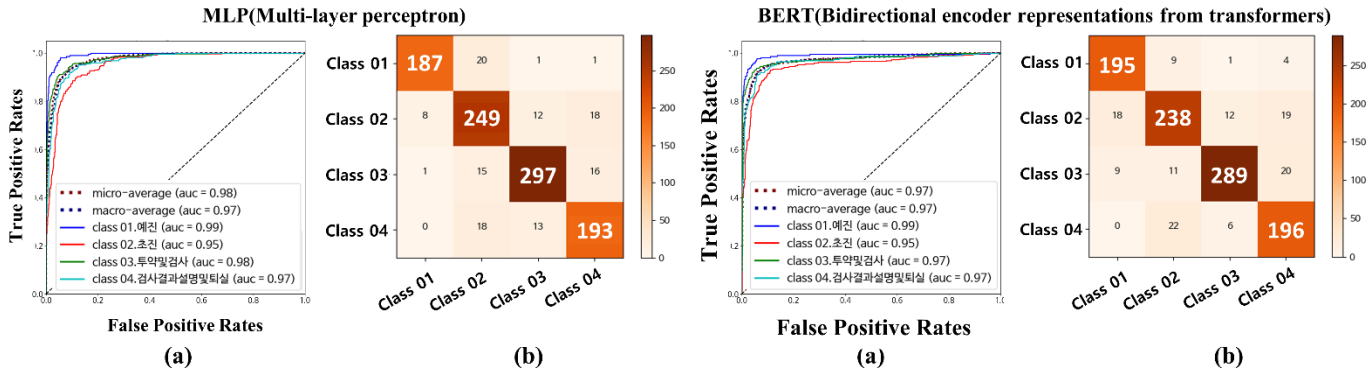


그림 1. 모델의 성능평가 결과에 따른 Receiver operating characteristic curves 및 confusion matrix. Class01은 예진, Class02는 초진, Class03은 투약 및 검사, Class04는 검사결과 설명 및 퇴실을 의미함. (a) Receiver operating characteristic(ROC) curves. (b) Confusion matrix를 나타내며 x축은 모델의 예측 값, y축은 정답 라벨을 의미함.

텍스트를 벡터화함으로써 주로 문서 분류를 위한 특징 추출 방법으로 활용되며 높은 효율을 보여왔다. 전처리 과정으로는 python 패키지인 KoNLPy의 Open Korea Text(Okt) 형태소 분석기를 활용하여 형태로 토큰화를 수행하였다. 추출된 특징들은 Multi-layer perceptron(MLP) 구조의 신경망 분류기를 적용하여 분류 모델을 학습하였다. MLP 모델은 다수의 퍼셉트론 뉴런을 여러 층으로 순차적으로 쌓아 입력층과 출력층 사이 하나 이상의 은닉층(hidden layer)으로 구성된 다층 신경망이다.

2.3 Bidirectional encoder representations from transformers(BERT)

BERT는 Google이 발표한 AI 사전 훈련 언어 모델로, attention 기법을 적용함으로써 문장에서의 단어에 따른 의미 파악 시 다른 위치의 단어들을 참조함으로써 해당 단어가 문장에서 가지는 적합한 의미를 도출하는데 큰 효과를 보인 Transformer 모듈을 기반으로 한다. 모델 구조는 Transformer의 인코더를 여러 층으로 쌓은 형태를 지니며 문맥에 맞게 단어의 임베딩 벡터를 출력한다[3].

모델 학습은 한국어 선 학습된 다중 언어 모델(pre-trained multilingual model)을 활용하여 미세조정 학습(fine-tuning)을 통해 본 진료 프로세스 데이터에 대한 분류 모델로 학습하였다.

3. 연구 결과

모델의 신뢰성을 확보하기 위하여 5겹 교차 검증(5fold cross-validation)을 진행하였으며 모델의 성능 평가 및 비교 분석을 위하여 Confusion matrix 기반의 성능지표를 구하였으며 표 2에 나타내었다. 그림 1은 5겹 교차 검증을 위해 분리한 5개의 폴드 중 하나에서의 confusion matrix 및 Receiver operating characteristic(ROC) curve를 보여준다.

	TF-IDF	BERT
SENSITIVITY	0.8645 ± 0.0360	0.8531 ± 0.0493
SPECIFICITY	0.9549 ± 0.0219	0.9507 ± 0.0210
F1-SCORE	0.8676 ± 0.0067	0.8534 ± 0.0214
AUC	0.9733 ± 0.0116	0.9553 ± 0.0225
ACCURACY	0.9337 ± 0.0210	0.9270 ± 0.0254

표 2. 모델에 따른 성능 지표 분석 결과. 지표 별 값과 교차 검증 결과에 따른 standard deviation을 나타냄.

TF-IDF 기반의 특징 벡터 추출을 이용한 모델과 BERT를 활용한 모델의 Sensitivity, Specificity, F1-socre, Area under the curve(AUC) 및 Accuracy를 계산한 결과, 두 모델의 각 지표에 따른 성능이 모두 0.85 이상을 보이며 해당 모델들이 진료 프로세스 구분에 유효 했음을 보여준다. 또한 두 모델 간 성능을 비교할 때 두 모델의 성능이 유사하였으나 모든 지표에서 TF-IDF 기반의 모델에서 약 0.004~0.018 정도 더 높은 성능을 보였다. 이는 진료 프로세스에 따라 의료진의 질문과 환자 및 보호자의 답변에서 주요하게 언급되고 다뤄지는 단어들이 존재하며 이들이 빈도 수를 기반으로 한 TF-IDF 기반 특징 벡터 추출에 효과적이었을 것이라고 판단하였다. 또한 사용된 BERT 모델은 일반 일상어를 이용하여 학습된 모델로 해당 모델의 한계점으로 과학 및 금융과 같은 특정 분야에서 비교적 낮은 성능을 보인다고 보고된 바 있다. 최근 한국어 특성을 반영하여 학습된 다양한 BERT 모델들이 존재하고 있으며, 의료 데이터를 기반으로 구축된 모델 역시 공개되고 있다. 따라서 추후 연구로써 한국어 기반의 의료 데이터가 적용된 모델들을 적용함으로써 성능향상을 기대할 수 있다.

추후 본 알고리즘을 통해 응급실 업무의 실시간 모니터링 서비스로 확장 및 제공함으로써 의료진의 원활한 업무처리에 도움을 주고 예외 상황에 대한 신속한 대비가 가능한 환경을 제공해 줄 것으로 기대한다. 또한 위급 환자의 우선 순위 결정을 위한 예진 단계에서의 중증도 분류와 연계하여 응급실 과밀화 현상을 완화시킴으로써 환자의 서비스 만족도를 향상시키는 방향의 연구를 진행할 예정이다.

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] The view of Emergency Medicine physician over the Korean Emergency Medical System; Problems and Improvements. *Korean Society for Public Health and Medicine*, Vol 3, No. 1, pp. 177-183, 2019.

[2] Sánchez-Salmerón, R., Gómez-Urquiza, J. L., Albendín-García, L., Correa-Rodríguez, M., Martos-Cabrera, M. B., Velando-Soriano, A., & Suleiman-Martos, N. Machine learning methods applied to triage in emergency services: A systematic review. *International Emergency Nursing*, Vol 60, 101109, 2022.

[3] Devlin, J., Chang, M. W., and Lee, K. T., "BERT: Pre-training of deep bidirectional transformers for language understanding," arXiv:1810.04805, 2018.

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

Student Award Session II

딥러닝을 활용한 파노라마 초음파 영상의 3차원 복원

이시열[1], 김선호[1], 이동언[1], 박춘수[2], 김민우[2*]

부산대학교 정보융합공학과[1] 부산대학교 의생명융합공학부[2]

Panoramic Freehand 3D Ultrasound Reconstruction using Deep Learning

SiYeoul Lee[1], SeonHo Kim[1], DongEon Lee[1], Chunsu Park[2] MinWoo Kim[2*]

Department of Information Convergence Engineering, Pusan National University, Korea[1]

Department of Biomedical Convergence Engineering, Pusan National University, Korea[2]

mkim180@pusan.ac.kr[*]

Abstract

Clinical Ultrasound (US) is one of the universal imaging modalities. To capture a large field of view, a special transducer such as a 2D-array or mechanically oscillating array is needed, but for certain clinical applications, the field is limited. An alternative method is panoramic imaging, which involves sequentially aligning image sections acquired from freehand sweeps with a standard transducer. An external device can be used to track the transducer's motion to reconstruct 3D volume perfectly from 2D sections. However, such sensors can provide incorrect measurements in a clinical setting due to various optical or electrical interferences. In this paper, we explore a deep learning (DL) framework that can predict scan trajectories using only US data and images without the need for an external device.

1. 연구 배경

의료용 초음파는 데이터 습득 방식이 비침습적이고, 안전하고 비교적 저렴하며, 실시간으로 환자를 진단할 수 있어서 다양한 의료분과에 사용되고 있다. 하지만 초음파 영상은 타 의료영상기법에 비하여 낮은 해상도를 가지고, 스캔범위(Field of View, FoV)가 작은 단점이 있다. 따라서 실시간으로 2D 단면들을 스캔하면서 ROI(Region of Interest)에 대한 3차원적 형태를 파악하는 것은 매우 숙련된 기술을 요구한다. 3D 영상을 얻을 수 있는 특수 탐촉자가 있지만 여전히 FoV가 제한된다. 대체 기법으로 탐촉자를 고정된 궤도로 스캔하여 얻어진 2D 단면 영상들을 쌓아서 3D 볼륨을 복원하는 파노라마 영상 기법이 있다. 정확한 복원영상을 위해서 탐촉자에 위치 센서를 부착하여 각 단면의 위치 정보를 얻어야 하지만 추가적인 비용이 발생되고 병원 내 다른 장비의 간섭으로 인해 사용하기 어려울 수 있다. 이를 위해 센서의 도움없이 단면영상들의 관계를 기반으로 스캔 궤적을 추정하는 알고리즘이 제안되고 있다. 또한 최근에는 딥러닝을 활용한 방법이 제안되고 있지만 아직 상용화하기에는 정확도가 높지 않고 짧은 스캔 길이만 검증한 한계점이 있다 [1][2]. 따라서 본 연구에서는 센서 없이 20cm 이상의 긴 궤적 길이를 높은 정확도로 추정하기 위한 딥러닝 기법을 제안한다.

2.연구 방법

2023년 01월부터 2023년 03월 까지 초음파 스캔 장비(Verasonics, Vantage 64LE)와 탐촉자(L11-5v)를 사용하여 영상 데이터를 얻었다. 이때 전자기적 간섭이 없는 공간에서 위치센서(Polhemus)를 이용하여 데이터 $y=(y_x,\ y_y,\ y_z\ y_\alpha,\ y_\beta,\ y_\gamma;$ 3 translations (mm) & 3 rotations (Euler Angle))를 얻고 지도학습을 위한 정답 값으로 사용했다. 각 스캔에서 단면 영상 (B-mode) 데이터는 60Hz로 획득되고, 전체 약 20cm의 길이(약 2000 프레임)를 갖는다. 독립적 스캔으로 얻은 데이터셋은 무작위 추출을 통해 훈련용/검증용/테스트용으로 분리된다.

제안한 딥러닝 모델은 두 프레임에 대한 다양한 데이터 타입을 입력으로 받아서 두 프레임간 스캔 궤도 변화(Δy)를 추정한다. 초음파영상(B-mode)은 빔포밍 후 얻어진 IQ 데이터에 포락선 검파(envelope detection)를 적용하여 얻으므로 진폭 정보만을 포함하고 있으며, 여기에 추가로 후처리를 적용하기 때문에 정보손실이 있다. 따라서 딥러닝 모델에 영상(B-mode)과 더불어 초음파 신호의 진폭 및 위상 정보를 모두 담고 있는 IQ 데이터를 입력으로 활용하였다. 추가적으로 초음파 스캔의 평면 내(in-plane) 움직임 예측의 정확도 향상을 유도하기 위하여 로컬 영역마다 모션 벡터 정보를 담고 있는 광학 흐름(optical flow) 영상[3]을 입력으로 이용하였다.

마지막으로 우리는 두 프레임 사이의 상관계수를 입력으로 활용하기 위해, 필요한 모든 경우의 수에 대한 상관 정보를 담고 있는 상관계수 볼륨(correlation volume)을 이용한다. 여기서 상관 정보는 두 개의 영상(B-mode)의 ROI(점선)에서 추출한 로컬 패치 A(붉은색) 와 로컬 패치 B(검정색) 사이의 코사인 유사도이다 (그림 1). ROI 중앙에서 정의되는 패치 A에 대하여 패치 B의 위치를 움직이면서 패치간 유사도 값을 2D 배열로 얻을 수 있다. 서로 다른 위치의 ROI에서 얻어지는 2D 배열의 유사도 값을 쌓아서 3D 배열의 상관계수 볼륨을 구성할 수 있다. 상관계수 볼륨에서 값들의 패턴을 활용하여 평면 내(in-plane) 움직임을, 값들의 절대적인 크기를 활용하여 평면 외(out-of-plane) 움직임을 딥러닝이 예측하도록 유도하였다.

딥 러닝 모델의 구조는 그림 1과 같이 두 개의 경로를 가

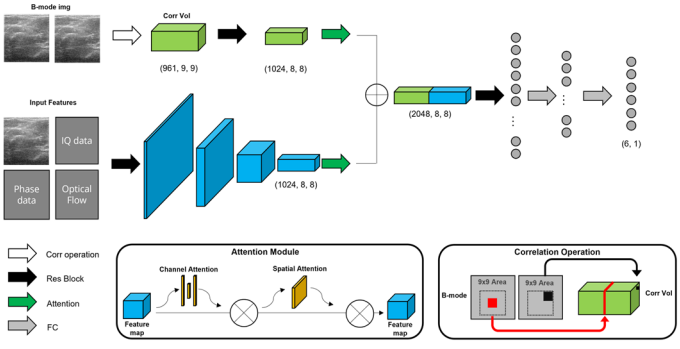


그림 1. 딥 러닝 모델 구조도

진다. 상단 경로는 두 장의 영상(B-mode)을 입력으로 받아 상관계수 볼륨을 구하여 합성곱(convolution) 층에 넣어지고, 하단 경로는 B-mode 이미지, IQ 데이터, 광학 흐름 등을 입력으로 받아서 합성곱 층에 넣어진다. 피처맵을 가공하는 합성곱 층은 잔차 연결을 가지고, 각 경로의 마지막에는 피처맵에서 중요한 특징에 가중을 가하기 위한 어텐션 기법이 적용되었다. 두 피처맵은 중간부터 병합되어서 처리되고, 벡터화 이후 완전 연결층을 통과하여 최종 예측 값을 얻는다.

예측 값과 참 값을 위한 손실 함수로 평균 제곱 오차(MSE; Mean Squared Error), 상관 오차(Correlation Error), 3차원으로 복원한 공간 상에서의 3D 오차(3D Error)을 선형 조합하여 이용한다.

$$Loss_C = 1 - \frac{1}{6}\sum_{i=1}^{6}\frac{\mathrm{cov}(y_i, \hat{y}_i)}{\sigma(y_i)\sigma(\hat{y}_i)} \quad (1)$$

상관 오차(식 (1))는 출력과 정답의 피어슨 상관계수의 평균을 1에서 뺀 것으로 정의된다.

$$Loss_R = \frac{1}{j}\sum_{i,j}\left(M(y)p_{i,j} - M(\hat{y})p_{i,j}\right)^2 \quad (2)$$

3D 오차(식 (2))는 변환 행렬 M을 이용하여 얻은 3D 공간 상에서의 평균 제곱 오차로 정의된다. 오차가 큰 점에 대한 가중을 두기 위하여, 오차가 일정 이상 큰 점의 경우에만 손실 함수에 포함된다.

3. 연구 결과

Metric	2D CNN[1]	DCL-Net[2]	**Ours**
MAE (mm, °)	0.0319	0.0394	**0.0291**
FE (mm)	42.8817	41.5367	**34.2160**
FD (mm)	74.0324	64.2513	**54.2276**
FDR (%)	33.4663	29.2062	**24.6463**
Corr	0.5245	0.4746	**0.5791**

표 2. 모델 성능 비교

결과를 정량적으로 평가하기 위하여 딥러닝 모델의 예측 값은 절대 평균 오차(MAE; Mean Absolute Error), 피어슨 상관계수 계산에 사용하였다. 또한 3차원으로 복원한 결과는 프레임 오차(FE; Frame Error), 최종 오차(FD; Final Drift)계산에 이용하였다. 최종 오차를 비교할 때, 각 스캔마다 길이가 다르다는 점을 반영하기 위하여 최종 오차를 스캔 길이로 나눈 최종 오차 비율(FDR; Final Drift Rate)를 구하였다.

앞서 제안된 2D CNN 모델[1], DCL-Net모델[2]과 테스트용 데이터셋을 이용하여 정략적 수치를 비교하였다. 표 1와 같이 본 연구에서 제안한 딥러닝 모델이 모든 지표에서 가장 높은 성능을 보였다.

Metric	Depth	Lateral	Elevational	angle(α)	angle(β)	angle(γ)
MAE	0.0221	0.0324	0.0644	0.0222	0.0219	0.0113
Corr	0.5333	0.8752	0.4154	0.5656	0.7982	0.1967

표 2. 제안된 모델의 원소별 오차 (mm) 및 상관계수 (모든 테스트 데이터)

표 2는 출력의 각 원소별 지표를 살펴본 결과이다. 이때 각 원소는 서로 다른 범위를 가지기 때문에 예측 값과 참값의 피어슨 상관계수도 평가 지표로 포함하였다. 우리의 모델은 평면 내 움직임과 관련된 각도 움직임에 대해서는 큰 상관계수를 보였다. 평면 외 움직임과 관련된 각도 움직임에 대해서는 상대적으로 낮은 상관계수를 얻었지만, 최종 오차는 2D CNN 모델에 비해 26.75%, DCL-Net 모델에 비해 13.16% 낮은 수치를 보였다.

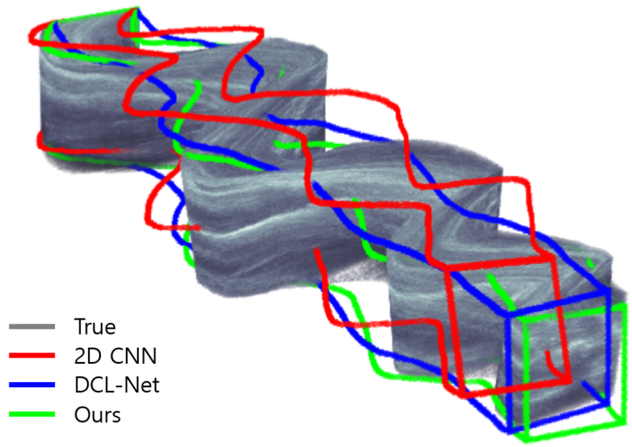


그림 1. 3차원 초음파 볼륨 복원

그림 3은 위치 정보 바탕으로 복원된 볼륨을 3차원 공간 상에 나타낸 결과이다. 2D CNN 모델, DCL-Net 모델과 비교했을 때 우리가 제안한 딥러닝 모델은 각 프레임에서의 오차와 최종 오차가 모두 개선된 것을 확인할 수 있었다.

4. 고찰 및 결론

본 연구에서는 딥러닝 프레임워크를 통한 초음파 영상 3D 복원의 품질 향상 가능성을 제시하였다. 스캔 길이를 20cm 이상으로 검증했을 때, 제시된 모델은 모든 지표에 대해 앞선 모델들 보다 더 나은 수치를 기록하였다. 다양한 신체 부분과 더 많은 샘플 수로 모델을 학습/검증한다면 추후 근육파열 발견 등 임상에서 활용할 수 있을 것이라 기대한다.

5. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (No. 2021R1A2C2094778)

6. 참고 문헌

[1] R. Prevost, M. Salehi, S. Jagoda, N. Kumar, J. Sprung, A. Ladikos, R. Bauer, O. Zettinig and W. Wein, “3D freehand ultrasound without external tracking using deep learning.” *Medical image analysis*, vol. 48, pp. 187–202, 2018

[2] H. Guo, S. Xu, B. Wood, and P. Yan, “Sensorless freehand 3D ultrasound reconstruction via deep contextual learning,” *International Conference on MICCAI.* Springer, pp. 463–472, 2020

[3] Z. Teed, J. Deng. "RAFT: Recurrent All-pairs Field Transforms for optical flow." *Computer Vision-ECCV*. Springer, vol 12347, pp. 402-419, 2020

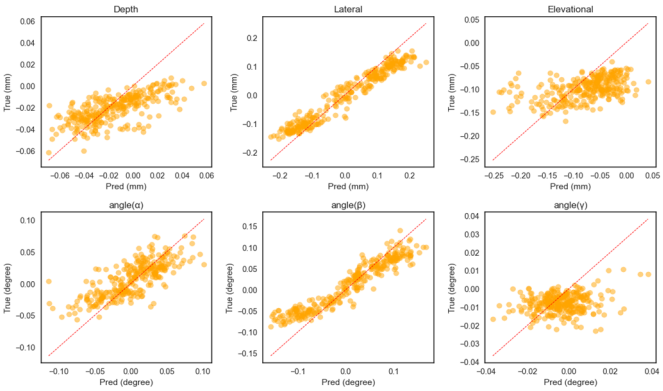


그림 3. 예측값과 참값의 원소별 상관관계 (테스트 데이터의 무작위 일부)

브레인 이미지 세그맨테이션을 위한 특징 및 위치 거리 매칭을 사용한 패치 수준 대비 표현 학습

김태호[1] , 이종민[1*]
한양대학교 인공지능학과[1]

PaCo: Patch-Level Contrastive Representation Learning with Feature and Location Distance Matching for Brain Segmentation

Taeho Kim[1] , Jong-Min Lee[1*]
Department of Artificial Intelligence, Hanyang University
bok3948@hanyang.ac.kr ljm@hanyang.ac.kr r

Abstract

Many contrastive self-supervised learning methods have focused on learning image-level features by representing an image as a vector, which are unsuitable for segmentation tasks. In this paper, we propose a pretraining method specifically tailored for brain segmentation. Our learning method directly learns patch-level representations, bypassing the need for image-level representation in brain image segmentation. We employ contrastive learning on patch representations, which are outputs of a vision transformer chosen as our backbone. To find appropriate positive samples for each patch between teacher input and student input, we utilize feature distance and location distance, obtaining suitable positive samples. We validate our method using the BraTS2020 brain tumor segmentation. We demonstrate the benefits of our method from two perspectives: annotation efficiency and fast convergence

1. 연구 배경

최근 대비적 자기지도학습(contrastive self-supervised learning)은 컴퓨터 비전 분야에서 이미지 분류, 분할, 탐지와 같은 다양한 하류 작업에서 놀라운 성능을 발휘하며 큰 관심을 모으고 있다. 그러나 이러한 작업들 사이에서 성능 향상의 정도에는 차이가 존재한다. 주로 대부분의 대비적 자기지도학습 방법들이 이미지를 인스턴스로 여기고 인스턴스 구별 작업에 집중하는 프록시(proxy) 작업을 사용하기 때문이다. 이러한 접근법은 이미지 분류와 같은 이미지 인식 작업에는 잘 맞지만, 이미지 내에서 여러 객체를 감지하거나 구별하는 탐지와 분할 같은 밀집 예측 작업에는 적합하지 않다.

이 문제를 해결하기 위해 최근 제안된 방법들은 이미지 전체를 대표하는 벡터와 같은 글로벌 특징뿐만 아니라 패치 표현 간의 일치성을 증가시키는 방향으로 학습을 진행하여 지역 특징을 학습하는 것을 제안하였다. 기존의 인스턴스 수준의 대비적 학습은 같은 이미지를 양성 쌍(positive pair)으로 정의하고 일치성을 증가시켰다. 패치, 픽셀 수준에서 양성 쌍을 정의하기 위해서는 크게 특징 거리(feature distance)를 이용하기도 하고, 위치(이미지 상의 서로의 위치)를 통해 양성 쌍을 정의하기도 한다[2].

우리 논문에서는 특징 거리(feature distance)와 위치 거리(location distance)를 모두 활용하는 방식을 도입하며, 각각 독립적인 호환 가능한 쌍(compatible pair)을 생성한다[1]. 이 방법은 학습 초기에 특징 공간이 잘 형성되지 않았을 때 위치 거리를 통해 적절한 학습을 진행할 수 있으며, 특징 공간 거리는 위치 거리로는 얻을 수 없는 장기 종속성(long term dependency)을 획득할 수 있어 서로 상호 보완적인 역할을 수행한다. 또한, 이 연구에서 제안하는 방법은 기존의 밀집 예측 작업을 위해 전역 특징(global feature)에 추가적으로 지역 특징(local feature)을 학습하는 항을 두는 것이 아니라, 오직 지역 특징만을 학습한다. 이는 전역 특징 학습이 세그멘테이션의 성능 저하를 가져오기 때문이다[1]. 이 연구는 표현 축소(representation collapse)를 명시적으로 피하는 대비 학습을 활용하여, 음성 샘플들은 배치 내 다른 패치들을 이용하면서 동시에 같은 이미지 상의 패치들도 음성 샘플로 활용한다. 이를 통해 세그멘테이션에 도움이 되는 공간적으로 민감한(spatially sensitive) 특징을 학습한다.

본 연구의 주요 공헌은 브레인 이미지 세그멘테이션을 위한 세그멘테이션에 특화된 자체 지도 학습 방법인 PaCo을 제안하는 것이며, 이 방법에는 세그멘테이션에 유리한 3가지 요소가 있다.

1.글로벌 특징 학습이 세그멘테이션 성능에 부정적인 영향을 미치기 때문에, 글로벌 특징 대신 패치 수준의 특징을 학습한다.

2.두 가지 독립적인 방식으로 positive pair를 정의함으로써 장기 종속성을 얻으면서도 지역성(locality)을 활용한다.

3.세그멘테이션을 잘 수행하기 위해서는 이미지 내에서의 구별력(discriminance)이 필요하다. 이를 위해 같은 이미지 내의 다른 패치를 음성(negative) 샘플로 사용하여 구별력을 향상시킨다.

2.연구 방법

이 섹션에서는 그림 1에 나타난 제안된 PaCo의 학습 방법을 설명한다.

입력 MRI 이미지의 한 슬라이스에 여러 가지 증강(augmentation)을 적용하여 서로 다른 두 가지 뷰(view)를 생성한다. 이 때 사용된 증강 기법으로는

가우시안 블러(Gaussian blur), 컬러 지터링(color jittering), 랜덤 뒤집기(random flip), 랜덤 크롭(random crop)이 포함된다.

선생과 학생 구조 우리의 모델은 비대칭 선생-학생(Teacher-student) 구조를 채택한다. 선생은 인코더와 프로젝터로 구성되어 있고, 학생은 인코더, 프로젝터 그리고 프리딕터로 구성되어 있다. 프로젝터와 프리딕터는 선형 레이어(linear layer), 정규화 레이어(normalization layer), 활성화 함수(activation function)의 조합으로 구성되어 있다. 여기서 G와 H는 각각 프로젝터와 프리딕터를 의미한다. 선생의 경우, 가중치는 경사(gradient)를 통해 업데이트되지 않으며, 학생의 가중치의 지수 이동 평균(exponential moving average)을 따른다.

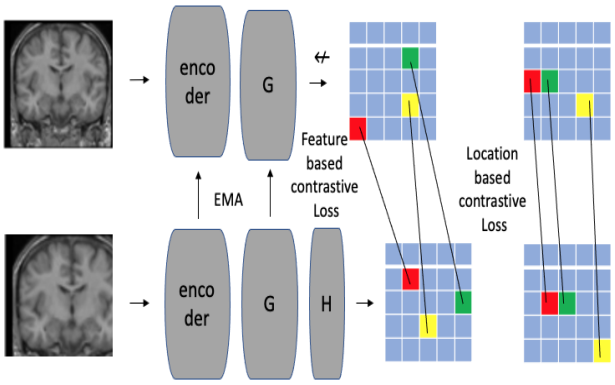


그림 1. **PaCo,** 우리가제안하는 모델인 PaCo는 전체적으로 비대칭 선생-학생 구조를 활용하며, 두 가지 다른 방식으로 긍정적 쌍(positive pair)를 찾아서 사용하는 두 개의 손실 함수(loss)를 적용하였다. 이러한 구조와 손실 함수 조합은 세그멘테이션 성능을 향상시키는 데 도움이 된다.

손실 함수 우리의 손실 함수는 두 가지로 나눌 수 있으며, 각각 어떤 방식으로 긍정적 쌍을 찾는지에 따라 분류된다.
특징 기반 대비 손실(feature-based contrastive loss)은 학생의 출력 시각적 토큰과 선생의 출력 시각적 토큰의 특징 거리를 통해 가장 가까운 것을 긍정적 쌍으로 정의한다. 나머지 시각적 토큰과 배치 내의 다른 이미지의 시각적 토큰들은 음성 샘플로 정의하여 infoNCE 손실을 구현한다.
반대로 위치 기반 대비 손실(location-based contrastive loss)은 긍정적 쌍을 찾을 때 입력 공간 상에서 가장 가까운 것을 긍정적 쌍으로 정의한다. 특징 기반 대비 손실과 마찬가지로 음성 샘플을 얻어서 infoNCE 손실로 구현된다.

3. 연구 결과

우리는 우리의 방법을 BraTS2020 밴치마크를 통해 검증하였고, 2가지 관점에서의 이점을 확인하였습니다.

1.정답 데이터 효율성 (annotation-efficiency)
그림 2는 우리의 방법에 의한 사전 학습(pretraining)이 적은 정답 데이터만 있는 상황에서 좋은 성능을 보여줌을 입증했습니다. BraTS 2020 종양 세그멘테이션에서 1%의 정답만을 사용했을 때 무작위 초기화로 지도 학습(supervised learning)을 한 모델보다 Dice 성능 향상을 확인했습니다. 특히 이러한 효과는 정답데이터가 적을 때 더욱 두드러졌으며 무작위 초기화는 정답 데이터가

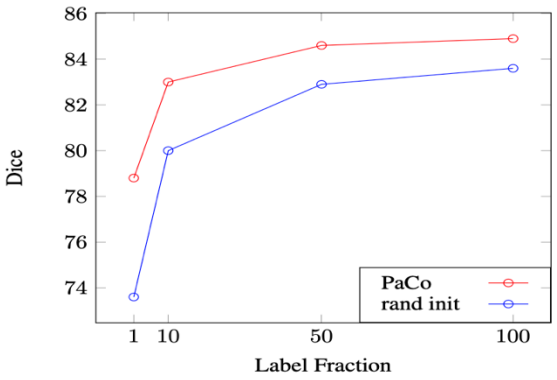


그림 1. **정답 데이터 효율성,** 랜덤 초기화을 했을 때 보다 모든 정답 데이터 비율에서 더 좋은 성능을 보였고 정답데이터가 적을수록 효과가 더 좋았다.

1%일때는 우리의 방식으로 사전학습을 진행한 것이 무작위 초기화 방식보다 5.2 Dice가 더 높게 나왔다.

2.빠른 수렴 (fast convergence)
그림 3은 PaCo의 빠른 수렴 속도를 보여준다. 사전 학습을 하지 않은 베이스라인 모델과 우리의 방법은 1 epoch만 학습한 결과를 비교했을 때 랜덤 초기화의 경우 71.0 Dice이지만 우리의 방법은 75.1 Dice가 나오는 것을 확인 할 수 있다..

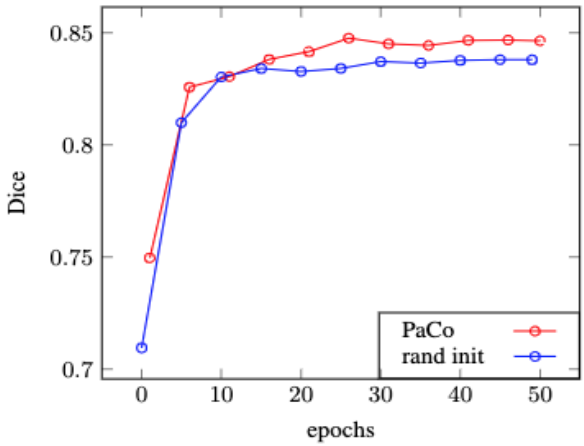


그림 3. **빠른 수렴.** 랜덤 초기화를 했을 때 보다 우리의 델이 빠르게 학습을 하는 것을 확인 할 수 있다.

4. Acknowledgements

This work was supported by Institute of Information & communications Technology Planning & Evaluation (IITP) grant funded by the Korea government(MSIT) (No.2020-0-01373, Artificial Intelligence Graduate School Program(Hanyang University)).

5.참고 문헌

[1] Adrien Bardes, Jean Ponce, and Yann LeCun. Vicregl: Self-supervised learning of local visual features, ,arxiv: 2210.01571, 2022b
[2] Xie, Yutong Lin, Zheng Zhang, Yue Cao, Stephen Lin, and Han Hu. Propagate yourself: Exploring pixel-level consistency for unsupervised Visual Representation Learning, arxiv: 2011.1004, 2021

CoRX-NET: SPECT/CT Co-registration for Accurate Dosimetry Using Unsupervised Deep Learning Network with Feature Sharing

Keon Min Kim[a,b] , Min Seok Suh [c], Teik Hin Tan [d] , Haniff Shazwan Muhd Safwan Selvam [d], Gi Jeong Cheon [c], Keon Wook Kang [c] and Jae Sung Lee [c,d,e*]

[a] *Interdisciplinary Program in Bioengineering, College of Engineering, Seoul National Graduate School, Seoul, Korea (Rep. of)*
[b] *Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National Graduate School, Seoul, Korea (Rep. of)*
[c] *Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea (Rep. of)*
[d] *Nuclear Medicine Centre, Sunway Medical Centre, Selangor, Malaysia*
[e] *Department of Biomedical Sciences, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea (Rep. of)*
* *Corresponding author: jaes@snu.ac.kr*

Abstract

A novel unsupervised deep-learning based approach that simultaneously uses SPECT and CT images for accurate image registration required for voxel-based dosimetry. Swin-Transformer was used as a backbone network and cross-stitch layer was applied to share features generated from SPECT and CT images. For network training, 22 SPECT/CT image sets from 7 patients treated with 177Lu-DOTATATE at Seoul National University Hospital were used. CoRX-NET showed more accurate registration performance compared to the Elastix and TransMorph, except for CT registration of external test sets. The mean RMSEs of TIA maps in tumor and kidney were 178.60 and 57.13 for Elastix and 100.32 and 43.54 for CoRX-NET. CoRX-Net takes 6 seconds for registration whereas Elastix takes 50 seconds. As a result, more reliable TIA maps could be generated using CoRX-NET, mitigating errors in voxel-based dosimetry due to misregistration of SPECT images.

1. Background

Generating 3D time-integrated activity (TIA) maps in the voxel-based dosimetry for radionuclide therapy requires non-linear registration of SPECT/CT images acquired at different time points. The most widely used approach for SPECT/CT registration and TIA map generation is to apply an affine transformation matrix and nonlinear deformation fields generated from a pair of CT images to the SPECT images. However, in this conventional approach, the accuracy of SPECT image registration and TIA map generation is not high enough for tumor regions with insufficient morphological information in CT images.

Therefore, in this study, we propose CoRX-NET, a novel unsupervised deep-learning-based approach that simultaneously uses SPECT and CT images for accurate image registration required for voxel-based dosimetry.

2.Method and Materials

For network training, 22 SPECT/CT image sets from 7 patients treated with 177Lu-DOTATATE at Seoul National University Hospital were used. Each image set consists of 3 or 4 SPECT/CT images acquired at different time points. 468 pairs sampled from the image sets were divided into 408, 48, and 12 pairs for network training, evaluation, and internal testing, respectively. Each training pair consists of two SPECT/CT images (i.e. fixed and moving SPECT/CT images)

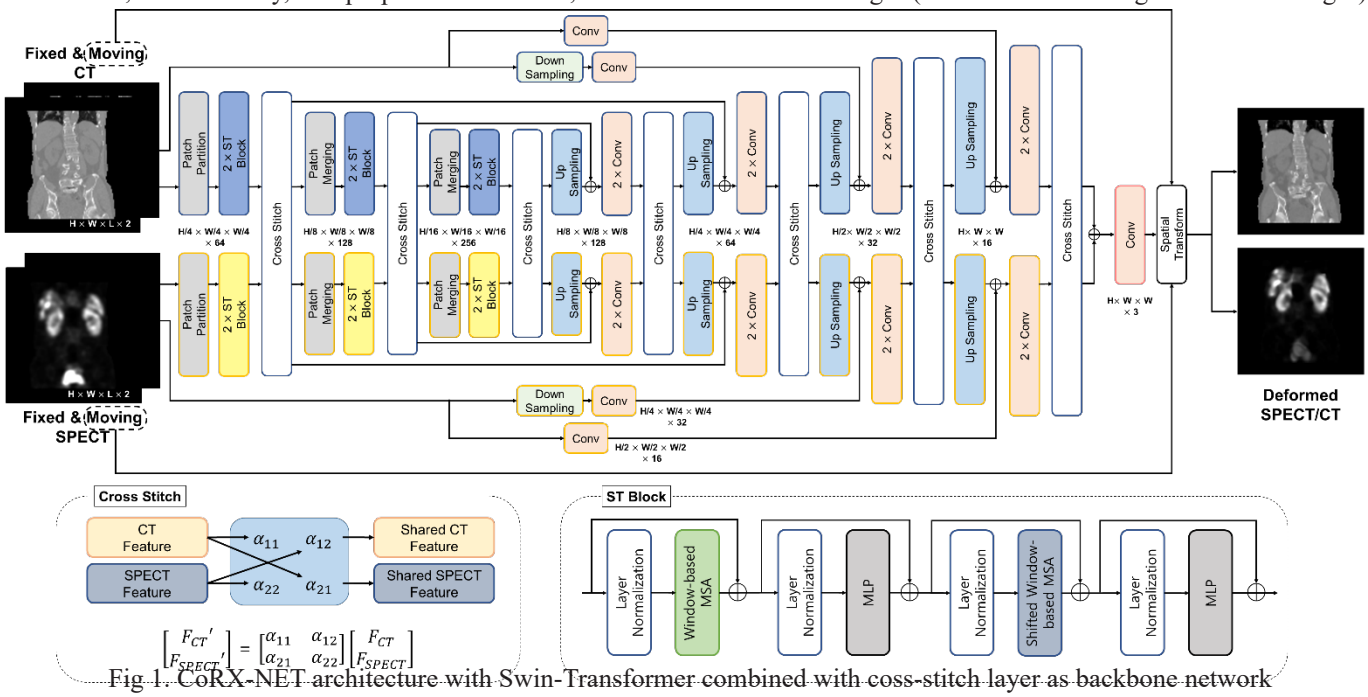


Fig 1. CoRX-NET architecture with Swin-Transformer combined with coss-stitch layer as backbone network

acquired at different times. The 177Lu-DOTATATE SPECT/CT images acquired from 14 patients treated at Malaysia Sunway Medical Centre were used as the external test sets and the number of image pairs was 28.

Swin-Transformer was used as a backbone network and cross-stitch layer was applied to share features generated from SPECT and CT images [1,2]. The detailed network architecture is shown in Fig 1. LNCC (local normalized cross-correlation) loss was used for the similarity measurement of CT and SPECT, respectively. In addition, a bending energy regularization loss term was added to avoid image folding artifacts.

The network performance was compared to Elastix and TransMorph [3] using L1 loss and SSIM of CT, SSIM of normalized SPECT, and LNCC of SPECT as metrics. Furthermore, the voxel-wise RMSE of the TIA map fitted with mono-exponential function was calculated for the comparison of the goodness of fitting.

3. Results

The comparison of metrics including an ablation study is summarized in Table 1. The ablation study has shown that attaching a cross-stitch layer to the network results in better registration with less CT L1 loss and SPECT LNCC and higher SSIM of SPECT and CT. CoRX-NET combined with cross-stitch layer showed more accurate registration performance compared to the Elastix and TransMorph, except for CT registration of external test sets. Although Elastix showed better registration performance for CT than CoRX-NET on external test sets, the deformed CT is not used directly for TIA map generation.

Table 1. Metrics comparison for internal and external test sets estimated using each method

		CT L1 loss	CT SSIM	Normalized SPECT SSIM	LNCC Loss
Elastix	Internal	0.0173	0.9024	0.9520	0.3772
	External	**0.025**	**0.9594**	0.9073	0.2923
TransMorph (MIA 2022)	Internal	0.0099	0.9073	0.9544	0.3584
	External	0.0284	0.9371	0.9179	0.3477
CoRX w/o cross-stitch	Internal	0.0098	0.9124	0.967	0.211
	External	0.0278	0.9425	0.9202	0.1544
CoRX with cross-stitch	Internal	**0.0090**	**0.9226**	**0.9681**	**0.1959**
	External	0.0259	0.9482	**0.9222**	**0.1466**

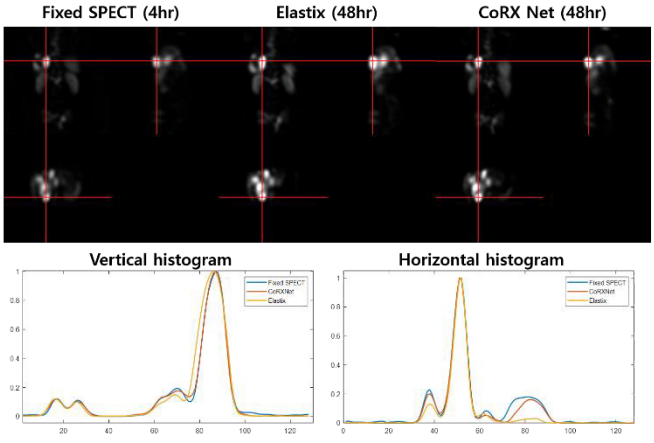


Fig 2. Registered SPECT (48 hr) to fixed SPECT (4 hr) and vertical/horizontal normalized histogram crossing liver tumor

The registered SPECT images and the corresponding histograms generated using Elastix and CoRX-NET are shown in Fig 2. Histograms that were normalized to maximum value showed the superior registration performance of CoRX-Net not only for kidneys and spleen but also for tumor regions compared to Elastix.

The deformed SPECT images acquired using Elastix and CoRX-Net and corresponding voxel-wise RMSE of TIA maps are given in Fig 3. As highlighted with the red circles, voxel-wise RMSE near tumor regions was relatively more acceptable when CoRX-Net was applied compared to Elastix. The mean RMSEs of TIA maps in tumor and kidney were 178.60 and 57.13 for Elastix and 100.32 and 43.54 for CoRX-Net respecitvely. Furthermore, CoRX-Net was able to perform a fast registration, which takes 6 seconds for registration whereas Elastix takes 50 seconds.

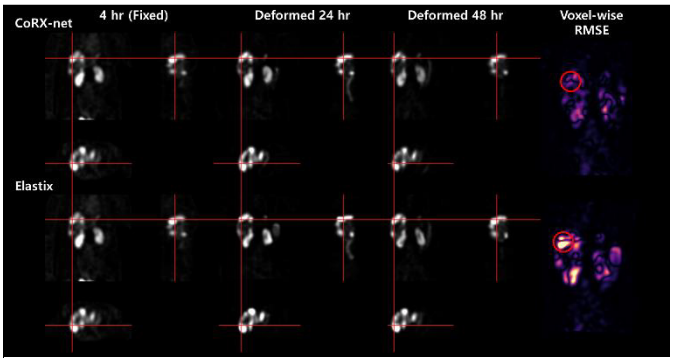


Fig 3. Registered SPECT (24, 48 hr) to fixed SPECT (4 hr) and voxel-wise RMSE of TIA maps

4. Conclusions

The proposed network showed better performance in sequential SPECT/CT registration compared to the conventional iterative registration method (Elastix) and TransMorph, which has shown high performance in medical image registration. As a result, a more reliable TIA maps could be generated using CoRX-NET, mitigating errors in voxel-based dosimetry due to misregistration of SPECT images. Practical voxel-based dosimetry will be also possible with reduced registration time and a convenient end-to-end registration process.

5. Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Korean Ministry of Science and ICT (Grant No. 2020M2D9A1093989) and Sunway Medical Center.

6. References

[1] Liu, Ze, et al. "Swin transformer: Hierarchical vision transformer using shifted windows." *Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision*. 2021.

[2] Misra, Ishan, et al. "Cross-stitch networks for multi-task learning." *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2016.

[3] Chen, Junyu, et al. "Transmorph: Transformer for unsupervised medical image registration." *Medical image analysis* 82 (2022): 102615.

다양한 심박수 범위에 적용 가능한 AF 분류 심박수 적응형 CNN 모델

이승아 [1], 김만수 [1*]
광주과학기술원 인공지능대학원 [1]

Atrial fibrillation detection based on ECG signal with various heart rates using CNN model with transfer learning

Seunga Lee[1], Mansu Kim[1*]
AI Graduate School, GIST, Korea
[*]mansu.kim@gist.ac.kr

Abstract

The early diagnosis of atrial fibrillation (AF), a critical subtype of arrhythmia in middle-aged individuals, is essential for preventing severe cardiac events. In this study, we propose a heart rate adaptive convolutional neural network model (HRA-CNN) for AF classification. To enhance the generalizability of the model across various heart rate ranges, transfer learning and data augmentation strategies were employed. Transfer learning and data augmentation are commonly used techniques in deep learning to improve the generalizability of models. By leveraging pre-trained models and augmenting the training data, the model can better capture the underlying patterns and variations in the data, leading to improved performance on new, unseen data. The HRA-CNN model shows promise in improving AF detection accuracy across different heart rate ranges. The study results will be important in determining the effectiveness of this approach and its potential implications for early AF detection, ultimately leading to improved patient outcomes.

1. 연구 배경

심방세동(Atrial Fibrillation, AF)은 중년과 노년층이 겪는 흔한 부정맥 중 하나이다. 전 세계적으로 약 3,757 만 4,000 명(세계 인구의 0.51%)이 AF 를 가지며 유병률 또한 지난 20 년간 33% 증가했다[1]. 세계가 고령화 사회에 직면하면서, AF 는 중요한 공중 보건 문제가 되었다.

부정맥의 조기 진단과 치료는 심각한 심장 사건을 예방하는 데 필수적이다. 심전도(ECG)는 인체 피부에 배치된 전극을 이용해 전압 변화에 따라 심장의 전기적 활동을 포착하는 전기 신호로, 심장의 건강 정보를 즉시 제공할 수 있어 현재 가장 자주 사용되는 진단 도구이다.

기존에는 직접 설계된 수제 특징(hand-crafted feature)에 기반한 기계학습을 주로 연구했지만, 최근 연구자들은 분류 정확도를 향상하기 위해 종단한(End-to-end) 딥러닝 접근법을 적용하고 있다. 종단한 딥러닝 모델은 파이프라인 네트워크(전체 네트워크를 형성하는 부분적인 네트워크)가 아닌, 신경망을 통해 입력부터 출력까지 모든 단계를 한 번에 학습하는 기법이다. Rajpurkar et. al. 은 14 개의 부정맥 하위 유형을 분류하기 위해 제안한 잔류 합성곱 신경망(Residual Convolution Neural Network) 모델을 통해 0.78 의 F1 점수를 달성하였으며 Sebastian et al.이 제안한 CNN 모델은 3 개의 유형(Normal Rhythm, Atrial Fibrillation, Other Rhythm)에 대하여 평균 0.84 의 F1 점수를 달성하였다 [2, 3].

이러한 딥러닝 기반 모델은 부정맥 하위 유형을 성공적으로 분류하였지만, 실제 데이터 세트에 적용될 때 성능의 일반화 가능성에 대한 한계가 존재한다. 구체적으로, 연구에 사용된 ECG 신호는 심박수가 50-70 bpm 범위 내의 휴식 중인 성인으로부터 측정됐지만, 실제 ECG 신호는 다양한 상황에서 측정될 수 있으며 이에 따라 심박수 범위에 큰 오차가 발생할 수 있다.

본 연구에서는 다양한 심박수 범위에 대해 AF 분류를 적용할 수 있는 심박수 적응형 CNN 모델(Heart Rate Adaptive CNN, HRA-CNN)을 제안했다. 분류 정확도의 일반화 가능성을 향상하기 위해 전이 학습 전략과 데이터 증강 전략이 적용되었다. 우리의 주요 과학적 기여는 다음과 같다. 첫째, 우리 모델은 다양한 심박수 범위에 대해 AF 를 성공적으로 분류한다. 둘째, 우리는 제안된 모델의 효과를 입증하기 위하여 테스트 데이터 세트뿐 아니라 여러 독립 데이터 세트를 적용하여 검증하였다.

2. 연구 방법

2.1. 데이터 구성

본 논문에서는, 서로 다른 두 개의 대회(Physionet Challenge 2017, China Physiological Signal Challenge 2018)에서 공개한 7,804 개의 ECG 신호를 사용하였다. Physionet 2017 데이터베이스는 AliveCor 에서 기증한 5,788 개(Normal Sinus Rhythm: 5,050, AF: 738)의 ECG 신호로 구성되어 있으며 주파수가 300Hz 이고 평균 지속 시간이 30 초인 단일 리드 심전도 장치를 사용하여 수집되었다. CPSC 2018 데이터베이스는 500Hz 의 주파수로 고안된 12-리드 심전도 장치를 사용하여 수집되었으며 2,016 개(NSR: 918, AF: 1,098)의 신호를 가진다. 우리는 CPSC 2018 의 첫 번째 리드만을 사용하였다. 우리는 모델을 훈련하기 위해 이 두 개의 데이터베이스를 사용하였고 독립적인 데이터셋(MIT-BIH AF, MIT-BIH NSR)을 통해 검증되었다. 자세한 데이터 설명은 표 1 에서 확인할 수 있다.

2.2. 데이터 전처리

실험을 시작하기에 앞서, 우리는 먼저 각 ECG 신호를 100Hz 의 주파수로 다운 샘플링(down-sampling)하고 각 신호를 다음과 같은 방법으로 전처리하였다.

각 신호에 $3\,Hz < f < 45\,Hz$의 대역 통과 필터를 적용하고 Hamilton-Tompkins 알고리즘에 의해 검출된 R-피크의 중앙값으로 정규화하였다. 마지막으로, 모든 전처리된

표 1. 사용된 데이터셋 요약

	NSR 샘플 수	AF 샘플 수	전체 샘플 수
PhysioNet 2017	5,050	738	5,788
CPSC 2018	918	1,098	2,016
MIT-BIH AF	0	487	487
MIT-BIH NSR	35,986	0	35,986

신호는 지속 시간이 70 초(즉, 7,000 개의 샘플)가 되도록 zero-padding 을 추가하였다. 또한 데이터 증강을 위하여, 각 신호는 -500 과 500 개의 샘플 사이에서 무작위로 이동되었고, 최소 60 bpm, 최대 120bpm 의 심박수 신호가 생성되도록 서브 샘플링하였다.

2.3. 제안된 모델

우리는 다양한 범위의 bpm 에 적용 가능한 AF 감지를 위해 종단간 합성곱 신경망을 제안했다. 제안된 모델의 구조는 그림 1 에서 확인할 수 있다. 본 연구의 모델 구조는 심층 심전도 아키텍처를 기반으로 하여 7 개의 CNN 블록으로 구성되었다. 각 블록은 1D-합성곱, 배치 정규화, ReLU 활성화 및 드롭아웃 레이어를 포함하고 있다 [3]. 각 블록에 대해 스트라이드는 1, 커널 크기는 8 에서 16 사이, 필터 수는 128 에서 256 사이, 1D-컨볼루션 레이어의 dilation rate 는 1 에서 6 까지 다양하게 선택하였으며 드롭아웃 비율은 0.3 으로 설정하였다. 첫 번째와 여섯 번째 CNN 블록에 최대 풀링 레이어가 추가되었다. 마지막 층(레이어 7)에서는 각 유닛의 특징맵의 평균을 전역 평균 풀링(Global Average Pooling)을 사용하여 계산되었다. GAP 레이어의 출력은 편향을 제외한 소프트맥스 활성화 레이어로 전달되어 진단 예측에 사용된다.

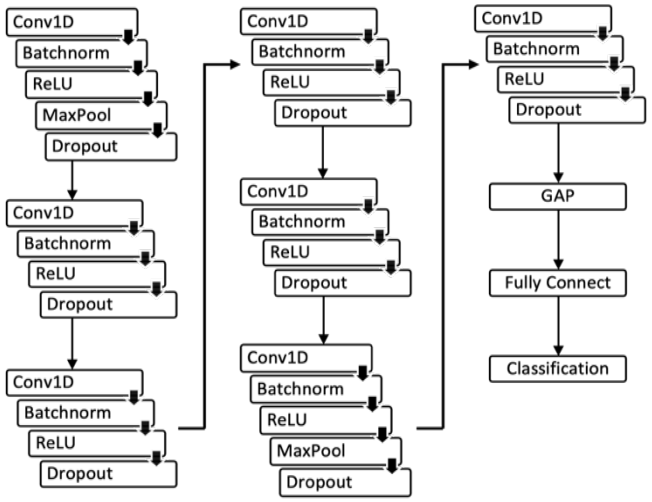


그림 1. 7개의 레이어로 이루어진 HRA-CNN 모델 구조

2.4. 모델 구현

제안된 모델은 Pytorch(1.13.1)에서 구현되었다. 최적화 기법으로 Adam 을 채택하였으며 학습률은 0.0001 로 설정되었다. 불균형 데이터셋에 대한 과적합 방지를 위해 초점 손실(Focal Loss) 함수가 적용되었다 [4]. 초점 손실은 기존의 교차 엔트로피를 확장한 것으로, 샘플의 손실 기여도를 균형있게 조절하기 위해 변조 계수 $a(1-p_t)^r$ 를 추가한다. 본 연구에서는 매개변수 a 와 r 를 각각 0.5 와 1.5로 설정하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서 제안된 HRA-CNN 모델은 CNN 기반 기본 모델과 다양한 심박수 대역 상황 (60-120bpm)에서 정확도(ACC), 정밀도(Precision), 재현율(Recall), F1 점수로 비교 평가되었다. 또한 성능 평가지표의 신뢰도를 위하여 각 모델은 50 회 반복하여 측정되었다. 구체적으로 CNN 기반 기본 모델은 60bpm 에서 훈련되었고, 80~120bpm 으로 증강된 데이터에서 테스트되었다.

HRA-CNN(ACC 0.807)은 기존 CNN(ACC 0.938)에 비해 낮은 성능을 보였지만 이후 80bpm, 100bpm, 120bpm 에서 각각 0.867, 0.908, 0.923 의 ACC 를 기록하며 기존 CNN 의 0.812, 0.555, 0.479 에 비해 약 5%, 35.3%, 44.4% 향상된 정확도를 달성하였다.

표 2. 제안된 모델 HRA-CNN과 기존의 CNN 모델을 다양한 bpm 에 적용하여 비교한 결과

	HRA-CNN				CNN			
	ACC	Precision	Recall	F1 score	ACC	Precision	Recall	F1 score
60bpm	0.807	0.655	0.846	0.701	0.938	0.884	0.936	0.888
80bpm	0.867	0.812	0.812	0.797	0.812	0.497	0.949	0.638
100bpm	0.908	0.919	0.841	0.874	0.555	0.258	0.933	0.402
120bpm	0.923	0.886	0.886	0.880	0.479	0.222	0.872	0.352
All	0.876	0.778	0.846	0.797	0.696	0.349	0.922	0.503

또한, 모든(All) bpm 에 대하여 HRA-CNN 은 ACC 0.876, F1 점수 0.797 을 기록하며 기존 CNN 의 ACC 0.696, F1 점수 0.503 에 비해 각각 18%, 29.4% 향상된 성능을 보였다. 이는 제안된 HRA-CNN 이 다양한 bpm 범위에 대하여 기존의 CNN 모델보다 우수하고 일관된 성능을 발휘한다는 것을 보여준다.

4. 검토

본 연구에서는 제안된 모델이 단일 리드 심전도 신호에서 작동한다고 가정하였다. 그러나 임상 응용 분야에서는 다중 리드 ECG 전극 배열이 널리 사용되며, 이를 활용하면 단일 리드에 비해 더욱 정확한 결과를 기대할 수 있다. 따라서 이 알고리즘의 멀티모달 측면을 완전히 검증하기 위해서는 다중 리드 ECG 신호가 포함된 데이터 세트를 통한 추가적인 테스트가 필요하다.

또한, 심전도 신호는 휴식 중인 성인의 심박수인 50-70bpm 범위에서 기록되었으나, 우리는 60-120bpm 의 범위로 증강된 심박수를 통해 모델을 학습하고 테스트하였다. 그러나 알고리즘의 일반화 측면을 더 정확하게 검증하기 위해서는 다양한 심박수 범위의 실제 심전도 신호가 필요하다.

마지막으로, AF 감지는 높은 변동성으로 인해 어려움을 겪을 수 있으며, 본 연구 결과는 향후 독립된 반복 실험과 추가적인 생물학적 증거로 확인되어야 한다.

5. 사서

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2022R1F1A1068529).

6. 참고 문헌

[1] G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, and G. Cervellin, "Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge," Int J Stroke, vol. 16, no. 2, pp. 217-221, Feb. 2021.

[2] P. Rajpurkar, A. Y. Hannun, M. Haghpanahi, C. Bourn, and A. Y. Ng, "Cardiologist-level arrhythmia detection with convolutional neural networks," arXiv:1707.01836, 2017.

[3] S. D. Goodfellow, A. Goodwin, R. Greer, P. C. Laussen, M. Mazwi, and D. Eytan, "Towards Understanding ECG Rhythm Classification Using Convolutional Neural Networks and Attention Mappings," Proceedings of the 3rd Machine Learning for Healthcare Conference, vol. 85, pp. 83-101, 2018.

[4] Y. Lu, M. Jiang, L. Wei, J. Zhang, Z. Wang, B. Wei, and L. Xia, "Automated arrhythmia classification using depthwise separable convolutional neural network with focal loss," Biomedical Signal Processing and Control, vol. 69, p. 102843, 2021.

치아 교합면을 이용한 디지털 치과 스캐너 데이터 방향 재정렬 및 치아 렌더링 영상에서 딥러닝 기반의 다중 클래스 치아 탐지

이세나[1], 서경덕[2], 진용규[3], 양세정[1*]

연세대학교 원주의과대학 정말의학과[1]

연세대학교 의공학과[2]

㈜디오코[3]

Digital dental scanner data reorientation using occlusal surface of teeth and multi-class tooth detection based on deep learning in tooth rendering image

Sena Lee[1*], Kyungdeok Seo[2], YongKyu Jin[3], Sejung Yang[1*]

Department of Precision Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea[1]

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, 26493, Republic of Korea[2]

Diorco, Yongin-si, Gyeonggi-do, 17095, Republic of Korea[3]

bluesky9707@yonsei.ac.kr , *syang@yonsei.ac.kr

Abstract

Recently, there are many studies that perform teeth segmentation and detection with high accuracy by using deep learning in relation to patient's orthodontics, implants, and treatment plans by capturing a single image of the entire oral cavity and performing teeth segmentation and detection. In order to perform deep learning-based tooth segmentation and detection, a realignment process that reduces learning complexity and unifies the tooth model in a specific direction for learning must be preceded. Therefore, we developed a series of algorithms that generate occlusal surfaces based on feature points of 3D digital tooth scan data, use them to automate the realignment process, and convert them into 2D rendered images to perform multi-class detection. Precision, recall, and mAP50 were used to evaluate the deep learning-based multi-class detection algorithm. The performance of the proposed detection model averaged over 97%. In conclusion, we proposed a method that can be automated with high accuracy from the preprocessing process for learning a deep learning model to tooth detection. Through this, it will be able to be used a lot in various studies using dental data.

1. 연구 배경

최근 구강 전체의 단일 이미지를 캡처하여 치아 탐지 및 분할을 수행하여 환자의 교정이나 임플란트 및 치료 계획에 관련하여 딥러닝을 활용하여 높은 정확도로 치아 분할 및 탐지를 수행하는 연구들이 많아지고 있다[1,2].

하지만 치아 스캐너 제조사마다 다양한 방향으로 치아 모델을 추출하기 때문에 딥러닝 기반의 치아 분할 및 탐지를 수행하기 위해서는 학습 복잡성을 감소시키며 학습을 진행하기 위한 치아 모델을 특정 방향으로 통일하는 재정렬 과정이 선행되어 수행되어야 한다[3]. 따라서 치아 모델을 특정 방향으로 통일하는 재정렬 과정을 사람에 의해 수동적으로 수행하거나 매쉬(mesh) 처리기법을 활용한 기존의 방법에서 더 나아가 치아의 특징점(keypoint)를 탐지하여 치아의 교합면을 얻고, 이를 통해 치아 재정렬 과정을 자동화할 수 있는 알고리즘 개발이 필요한다. 또한 3D 치아 스캐너에 의해 디지털화된 치아 표면 모델에서 치아를 자동으로 분할 및 탐지하는 것은 어려운 작업이다. 따라서 재정렬된 3차원 디지털 치과 스캐너 데이터에서 2D 영상으로 투영하여 다중 클래스 치아 탐지를 수행함으로써 각 치아마다의 치아 클래스와 위치를 정보를 알아내는 방법은 치과 데이터를 활용한 다양한 연구에서 많이 사용되고 있다[4]. 본 연구에서는 3차원 디지털 치과 스캐너 데이터에 대한 재정렬 알고리즘과 2차원으로 투영된 치아 영상에서의 다중 클래스 치아 탐지를 수행하는 딥러닝 기반의 알고리즘을 개발한다.

2.연구 방법

본 연구에서 치아모델 재정렬 및 치아 다중 클래스 탐지를 수행하는 전체 모식도는 그림 1과 같다. 각 단계에서 사용된 데이터 및 방법은 순서대로 설명된다.

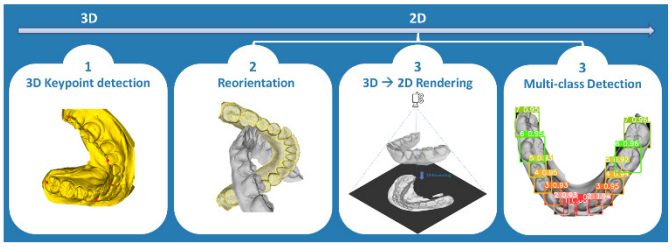


그림 1. 본 연구의 전체 모식도

2.1. 치아 교합면을 이용한 3차원 디지털 치아 스캔 데이터에 대한 재정렬

먼저 치아 모델 재정렬에 사용된 3차원 디지털 치아 데이터는 점구름(point cloud) 형식으로 구성된 3차원 데이터이다. 치아 재정렬을 위해 특징점 탐지는 KeypointNet 기반으로 탐지되었으며 학습에 사용된 데이터에 대한 자세한 구성 및 학습 방법은 이전 연구에 나와있다[5]. 치아의 5개의 특징점을 활용하여 교합면을 생성하고, 생성된 교합면의 법선벡터를

기준으로 치아의 교합면을 한 평면으로 회전시킨다. 이후, 한 평면에 투영된 각 치아의 특징점에 대한 회전된 각도를 계산하여 회전을 시키면 정렬하고자 하는 방향으로 점구름 형식의 3D 치아 모델을 재정렬할 수 있다. 그림 2는 탐지된 특징점을 활용하여 교합면을 추출하는 과정을 나타낸다.

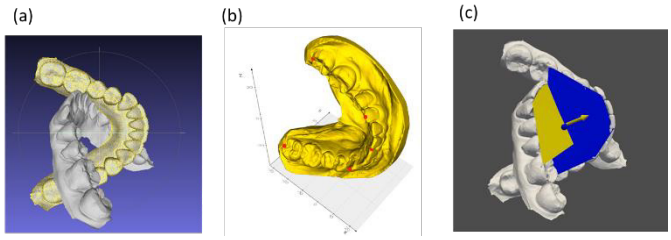


그림 2. 3차원 치아 데이터에서의 특징점 탐지 및 특징점을 활용한 치아의 교합면 탐지. (a) 다양한 방향으로 정렬된 점구름 형식의 3차원 치아 데이터, (b) 3차원 데이터에서의 특징점 탐지 결과, (c) 특징점을 활용한 교합면 추출

치아 재정렬 과정은 그림 3와 같이 노란색 평면의 교합면을 갖는 3차원 치아 데이터를 파란색 평면의 교합면을 갖는 방향으로 재정렬하기 위해서는 두가지 과정을 거쳐 수행된다. 먼저 3차원에서 교합면을 한 평면으로 맞추는 과정과 2차원에서 교합면을 회전시켜 치아 방향을 재정렬하는 두가지 과정으로 나누어 실행된다.

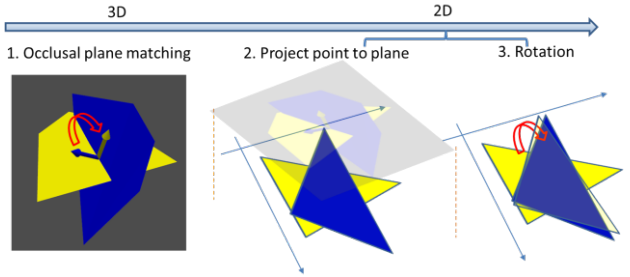


그림 3. 치아 특징점 기반의 교합면을 활용한 치아 재정렬 과정.

2.2. 치아 렌더링 영상에서의 다중 클래스 탐지

재정렬된 치아 데이터에 대하여 2차원으로 렌더링(rendering)된 치아 영상을 사용하여 치아 다중 클래스 탐지를 수행했다. 치아 다중 클래스 탐지를 위해 사용된 데이터는 656명의 피험자의 상악 및 하악이 각각 한 개씩 포함된 총 1312개의 2차원 치아 영상이다. 학습 및 검증에 사용된 데이터는 586명의 피험자 치아 데이터를 7:3으로 피험자 별로 분리하여 다중 클래스 탐지 모델 학습에 사용되었다. 테스트는 학습 및 검증에 사용되지 않은 독립적인 70명의 치아 데이터를 사용하여 평가했다. 2차원 렌더링된 치아 영상의 크기는 875×875(pixel) 이다.

치아 다중 클래스 탐지를 위해 사용된 딥러닝 네트워크는 최근 정확도 및 빠른 추론 속도를 갖고 있는 YOLOv8 기반의 객체 탐지 모델을 활용했다.

모델에 대한 하이퍼파라미터(hyperparameter)는 다음과 같다. 옵티마이저(Optimizer)는 SGD를 사용했고, 학습률(learning rate)은 0.01, 에폭(epoch)은 1000, 배치 사이즈(batch size)는 16으로 설정하여 학습을 진행했다.

치아 번호는 FDI World Dental Federation notation에 기반하여 그림 4(a)와 같이 상악 및 하악 각각의 왼쪽 및 오른쪽구역으로 총 4개의 구역으로 치아 번호가 정의가 되어있다.

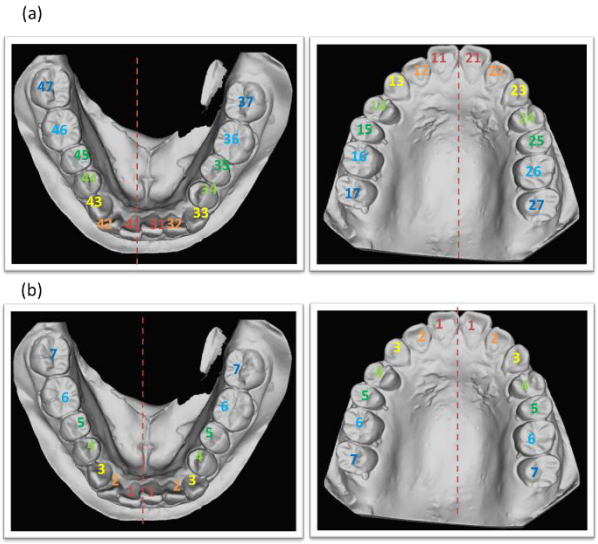


그림 4. 치아 다중 클래스 탐지를 위한 치아 번호 라벨링(labeling). (a) 기존의 치아 번호, (b) 학습을 위해 정의된 치아 번호

탐지 모델을 학습시킬 때 치아 번호를 그림 4(a)과 같이 총 32개의 클래스로 학습을 시키게 되면 낮은 정확도로 탐지 결과 및 분류가 되는 것을 실험을 통해 확인했다. 따라서 그림 4(b)와 같이 상악 및 하악에 대한 양쪽 앞니를 기준으로 대칭으로 번호를 순서대로 재 정의하는 과정을 수행하여 모델 학습에 대한 정확도를 높이고자 했다.

모델에 대한 하이퍼파라미터(hyperparameter)는 다음과 같다. 옵티마이저(Optimizer)는 Adam을 사용했고, 학습률(learning rate)은 0.001, 에폭(epoch)은 500, 배치 사이즈(batch size)는 32로 설정하여 학습을 진행했다.

본 연구에서 제안된 치아 재정렬 및 치아 탐지 알고리즘을 평가하기 위해 각각 정성적인 결과 평가와 영상 탐지 분야에서 평가지표로 많이 사용되고 있는 Precision, Recall, mAP50을 사용했다.

3. 연구 결과

3차원 치아 스캐너 데이터에 대한 재정렬 결과는 그림 4와 같이 정성적으로 결과를 확인했다.

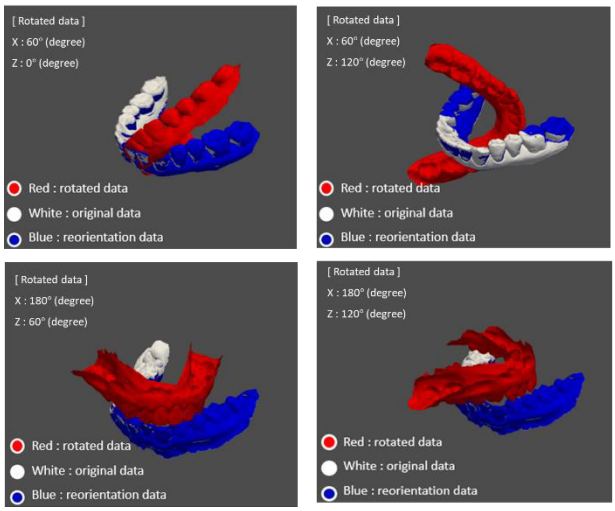


그림 4. 여러 방향으로 정렬된 3차원 치아 스캐너 데이터에 대한 재정렬 결과

정렬시키고자 하는 기준이 되는 흰색의 치아 데이터와 임의로 각각 x,z 방향으로 회전시킨 빨간색의 치아 데이터에 대해서 reorientation을 수행한 결과는 파란색 치아 데이터이다. 결과적으로 정렬시키고자 하는 방향으로 잘 정렬이 되는 것을 확인할 수 있다.

2차원 치아 영상에 대한 딥러닝 기반의 탐지 모델에 대한 정량적인 평가 결과는 표1에 나와있다. 치아 탐지 결과 3개의 평가 지표에서 모두 97% 이상의 탐지 정확도를 보였다.

Tooth number	Teeth Multi-class Detection		
	Box_Precision	Box_Recall	mAP50
1	0.989	0.989	0.885
2	0.989	0.982	0.976
3	0.988	0.989	0.994
4	0.986	0.99	0.991
5	0.985	0.97	0.988
6	0.974	0.982	0.993
7	0.985	0.979	0.984
8	0.901	0.882	0.98
Total	0.975	0.97	0.989

표 1. 2차원 치아 영상에 대한 다중 클래스 탐지 평가 결과.

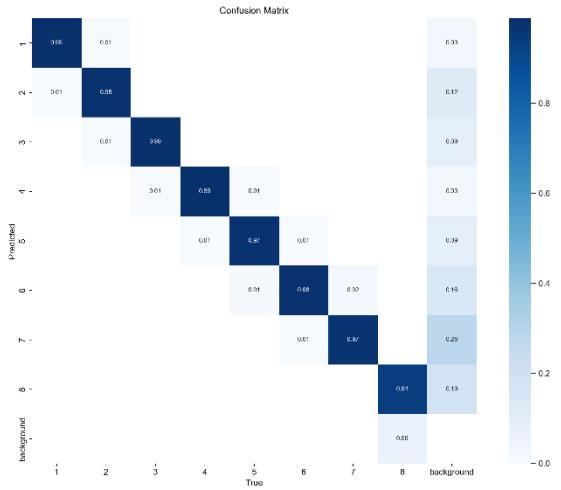


그림 5. 다중 클래스 치아탐지 모델 성능 평가 결과

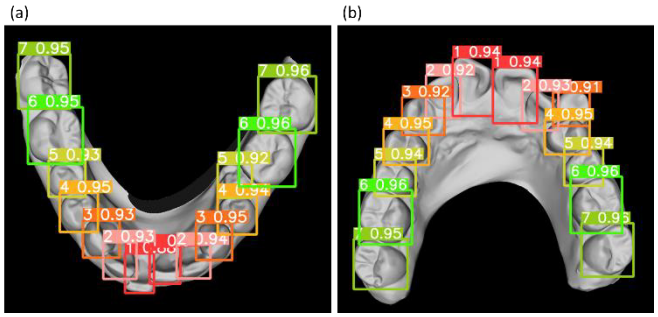


그림 6. 치아 다중 클래스 탐지 결과. (a) 상악 데이터에 대한 탐지 결과, (b) 하악 데이터에 대한 탐지 결과

본 연구에서는 3차원 치아 스캐너 데이터에서 치아를 일정한 방향으로 정렬하는 치아 재정렬 과정과 정렬된 3차원 스캐너 데이터를 활용하여 2차원으로 투영된 치아 영상에서 치아의 다중 클래스 탐지를 수행하여 치아의 위치 정보 뿐만 아니라 탐지된 각 치아 번호를 인식하고자 딥러닝 기반의 탐지 모델을 활용했다. 본 연구에서는 기준이 되는 정렬된 데이터와 임의로 회전시킨 데이터에 대해 개발된 재정렬 알고리즘을 적용하여 결과를 확인했고, 이후 투영된 2차원 치아 영상에서 높은 정확도로 치아번호 및 위치 인식을 잘 수 행하는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 본 연구에서는 딥러닝 탐지 모델 학습을 위한 치아의 교합면을 활용한 치아 재정렬 전처리 알고리즘을 개발하였고, 이를 통해 정렬된 3차원 데이터에 대해 렌더링 영상을 생성하여 치아 다중 클래스 탐지를 수행했다. 딥러닝 모델을 학습하기 위한 전처리 과정부터 치아 탐지까지 높은 정확도로 자동화할 수 있는 방법을 제안했다. 이를 통해 치과 데이터를 활용한 다양한 연구에서 많이 사용될 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국 정부(Ministry of Science and ICT)에서 제공하는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2C2091160) (S.Y.).

5.참고 문헌

[1] 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

[2] 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

[3] 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

[4] Kim, Changgyun, et al. "Automatic tooth detection and numbering using a combination of a CNN and heuristic algorithm." Applied Sciences, 2020.

[5] Sena Lee, et al. "Deep learning-based tooth keypoint detection algorithm for reorientation of 3D digital dental scanner data.", 22 IBES(International Biomedical Engineering Symposium), 2022.

쿼너티언 컨벌루션 뉴럴 네트워크를 이용한 비디오로부터의 심박수 예측

남유상[1] , 윤영훈[1], 박철수[1*]
광운대학교 컴퓨터공학과[1]

HR Prediction using Quaternion Convolutional Neural Networks from Video

Yusang Nam[1] , Yeonghun Yoon[1] , Cheolsoo Park[1*]
School of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea
*cheolsoopark@kw.ac.kr

Abstract

Quaternion convolutional neural networks are convolutional neural networks based on the quaternion number system consisting of one real part and three imaginary parts. They differ from traditional convolutional neural networks which are composed of only real numbers. In particular, quaternions calculate weights as vectors in 3D space for a total of four channels, including RGB and an additional channel, as opposed to separately computing individual weights for each RGB dimension in traditional convolutional neural networks. Due to this feature, quaternion is a number system that can better represent relationships between different RGB channels in videos, allowing Quaternion convolutional neural networks to potentially calculate more accurate heart rates in videos represented by RGB compared to traditional convolutional neural networks. Therefore, this study proposes and develops a heart rate estimation model based on quaternion convolutional neural networks.

1. 연구 배경

Photoplethysmography(PPG), 광혈류량측정은 피부 조직의 미세혈관층에서 혈액의 양이 변화하는 것을 빛흡수의 변화로 측정하는 방식이다. 광혈류량을 측정하기 위해 피부 가까운 곳에서 빛을 방출하고 그 빛의 흡수 변화량을 기반으로 심박수를 추정하는 PPG와는 다르게 remote-PPG는 카메라를 이용해 사용자와 접촉하는 일 없이 심박수를 측정하는 것이 가능한 심박수 추정 방법이다. 본 연구는 Quaternion Convolutional Neural Networks(QCNN)와 rPPG를 기반으로 카메라를 이용해 얼굴에서 rPPG 및 rPPG로 심박수를 예측하는 모델을 제안한다.

2.연구 방법

먼저 본 연구를 수행하기 위해 진행된 데이터 전/후처리와 모델을 포함하는 파이프라인은 그림 1과 같다. 실험은 PURE 데이터셋으로 수행되었다. PURE 데이터셋은 10명의 사람의 얼굴을 각각 6종류의 다른 환경 세팅으로 30hz의 FPS를 가지는 영상을 촬영한 데이터셋이다. 해당 데이터셋은 640x480의 해상도를 가지고 있다. 이 데이터셋은 피험자의 얼굴뿐만 아니라 영상이 촬영된 공간과 상반신 일부 또한 포함되는 데이터셋으로, 전처리에서 얼굴을 인식하고 얼굴의 크기만큼만 각 프레임을 잘라내는 과정이 수행된다. 이 때 피부 안 혈관의 혈액량의 변화를 기반으로 심박수를 예측해야하는 rPPG의 특성상 예측 결과에 영향이 적거나 악영향을 끼칠 수 있는 눈과 입은 제외되었다. (face extraction) 얼굴을 인식하고 잘라내는 과정은 영상 내 피험자의 움직임이나 피험자 간의 얼굴 크기 차이로 인해 최종 결과의 크기가 달라지게 된다. 모델의 입력 프레임 크기는 모두 같아야 하므로, 서로 다른 크기로 추출된 얼굴은 선형 보간을 통해 128x128의 크기로통일하였다. (resize image) 전처리의 마지막 단계에서 이렇게 통일된 크기를 가지게 된 프레임들을 64개씩 묶어 학습과정에서 하나의 mini batch로 적용되었다. (put 64 frames together) 즉, 모델의 학습 입력 mini batch는 RGB 채널의 개수 3을 포함해 (3, 64, 128, 128)이 된다.

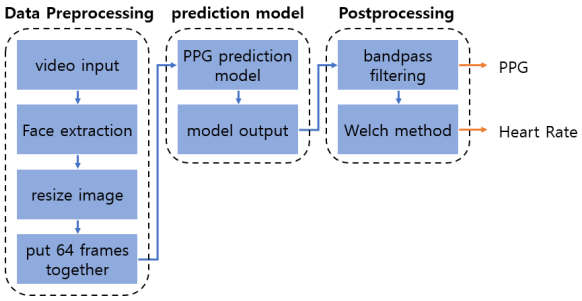


그림 1. 제안된 모델의 파이프라인

본 연구에 사용된 rPPG 예측 모델의 구조는 그림 2와 같다. 이 모델은 기존 CNN기반 rPPG예측을 위해 개발된 모델로[1], 실험은 이 모델의 컨벌루션 커널을 쿼터니언으로 대체해 진행되었다. 쿼터니언은 기존 CNN과는 다르게 4의 배수를 갖는 입력이 필요하므로, 실험 데이터셋은 최종적으로 모델 입력 전에 RGB에 1개의 차원을 추가하는 과정이 적용된다. (4, 64, 128, 128) 추가되는 차원은 128x128크기의 0매트릭스로, RGB채널은 (0, R, G, B)의 순서로 구성된다. 학습을 위한 하이퍼 파라미터는 (learning rate = 5e-4, epoch=12, optimizer = Adam, loss = MSE) 가 적용되었다.

모델에서 출력된 rPPG값은 후처리 과정에서 0.5~4.0 Hz의 2nd order bandpass filter가 적용되어 최종적으로 심박수로 변환된다. [2]

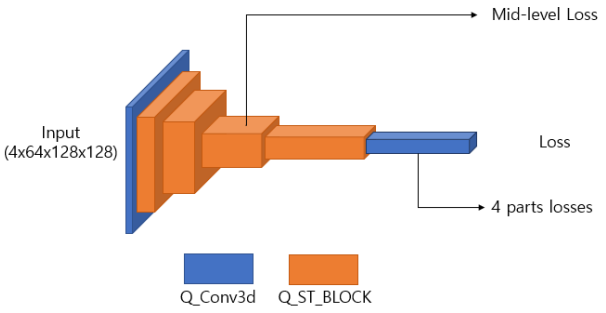


그림 2. 제안된 모델 구조

3. 연구 결과

data / model	movement X MAE RMSE PCC	movement O MAE RMSE PCC
Original	2.909 9.045 0.812	5.958 18.489 0.744
Quaternion	0.969 5.222 0.791	7.142 15.095 0.696

표 1. 실험 결과

실험 결과 기존 CNN모델로 진행한 결과에 비해 QCNN모델이 더 작은 오차를 보였다. 표 1에서 PCC는 Pearson Correlation Coefficient로, PPG의 실제 값과의 오차를 측정하는 metric으로 최종 결과 분석에 이용되었다. 이러한 연구 결과는 기존에 개발된 CNN기반 심박수 추정 모델이 Quaternion으로 변경되는 것 만으로도 기존 모델에 비해 더 뛰어난 성능을 보여줄 수 있다는 것을 확인할 수 있다.

본 연구의 제한사항 2가지 중 하나는 비교된 모델이 1개라는 것이다. 따라서 다양한 모델을 이용해 기존 CNN기반 심박수 추정 모델과 Quaternion기반 심박수 추정 모델을 비교하는 연구가 진행 되어야 할 것이다. 다른 하나는 비디오 입력이 (0, R, G, B)로 구성되었다는 것이다. 이는 적절한 추가 차원의 값을 찾지 못해 4차원으로 맞추기 위해 임의로 구성된 0 매트릭스를 넣은 것이기 때문에, 추가 차원을 위한 적절한 값을 찾는 연구 또한 진행되어야 할 것이다.

4. Acknowledgements

이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2017R1A5A1015596).

이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국과학기술일자리진흥원의 지원을 받아 "디지털 헬스케어를 위한 블록체인 융합 원격임상시험 서비스 개발" 과제로서 수행된 연구임 (No. 1711179046)

5.참고 문헌

[1] Z. Yu, W. Peng, X. Li, X. Hong, and G. Zhao, "Remote Heart Rate Measurement from Highly Compressed Facial Videos: An End-to-End Deep Learning Solution With Video Enhancement", *2019 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (ICCV)*, IEEE, pp. 151-160, July 2019.

[2] X. Liu, J. Fromm, S. Patel, D. McDuff, "Multi-Task Temporal Shift Attention Networks for On-Device Contactless Vitals Measurement", *Proceedings of the 34th International Conference on Neural Information Processing Systems*, Curran Associates Inc., p.12, 2020.

정밀한 광량 제어 및 종양 성장 모니터링을 위한 완전 삽입형 무선 광역학치료 디바이스

민인식[1*], 김기호[1], 유기준[1]
연세대학교 전기전자공학과[1]

A battery-less, fully implantable optoelectronic device for programmable photodynamic therapy and tumor growth monitoring

In Sik Min[1*], Kiho Kim[1], Ki Jun Yu[1]
School of Electrical and Electronic Engineering, Yonsei University, Republic of Korea
*ismin4597@yonsei.ac.kr

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is an emerging cancer treatment modality that can complement traditional cancer treatments with relatively fewer side effects and less pain. Despite the advantages of selectively destroying cancer cells through light irradiation, traditional bulky and heavy laser-based PDT delivery systems have limited the accessibility and utility of the therapy. Recently, implantable PDT systems that address the limitations of conventional PDT systems have been developed, however, they still lack various functions such as precise modulation of light delivery or monitoring tumor-related data. Here, we propose a fully implantable, wireless electronic device that enables user-programmable light intensity control after implantation, and tumor growth monitoring by detecting light scattered from inside of the tumor. The system's inhibitory ability against malignant tumors was confirmed in *in vitro* and *in vivo* experiments, and tumor growth monitoring was validated in ray tracing simulations and *ex vivo* and *in vivo* experiments.

1. 연구 배경

암에 의한 사망자 수는 2020년 전세계 약 1,000만 명으로 추정되며 향후 고령화 사회로 진입함에 따라 암 환자의 수는 지속적으로 증가할 것으로 예상된다[1]. 외과적 수술, 방사선 치료, 약물 치료와 같은 기존의 암 치료법은 지난 수십년 간 비약적으로 발전하여 암 환자의 생존율을 비약적으로 증대하였지만 정상 조직의 파괴, 중요 장기의 기능장애, 면역체계 손상 등의 부작용은 여전히 존재한다. 광역학치료(Photodynamic therapy, PDT)는 암세포에 선택적으로 누적되는 광감작제(Photosensitizer, PS)를 특정 파장의 빛에 조사하였을 때 발생하는 광역학 반응을 통해 악성 종양 세포를 파괴하는 광화학적 암 치료법으로, 치료과정에서 환자의 고통과 부작용이 적다는 점에서 차세대 암 치료법 중 하나로 주목받고 있다. 정상조직의 손상 없이 암세포만을 선택적으로 파괴할 수 있다는 장점에도 불구하고, 종양 조직에 빛을 조사하여야 한다는 치료 방법의 고유한 특성 때문에 PDT는 피부암, 폐암, 식도암 등의 상피성 암에만 주로 적용되어 왔다[2]. 또한, 기존의 비대하고 무거운 레이저 장비 기반의 PDT 운용 시스템은 치료에 대한 접근성을 제한하여 장기간의 반복 치료를 구현하는 데 제약이 있었다. PDT가 몸 속 깊이 존재하는 종양 치료에까지 적용되고 장기간의 반복 치료를 가능케 하기 위해 연구자들은 LED 기반의 다양한 생체 내 삽입형 PDT 시스템을 개발해왔다[3]. 그러나, 지금까지 개발된 삽입형 LED 기반 PDT 시스템은 생체 내에 삽입되는 디바이스의 물리적 경직성, 수동적 구동 시스템 등으로부터 야기되는 생체적합성 문제 및 기능성 문제가 여전히 존재한다.

본 연구에서는 기존 삽입형 PDT 시스템의 한계를 극복한 무선으로 구동 가능한 능동소자 기반의 완전 삽입형 PDT 시스템을 제안한다. 생체 내 완전 삽입되는 디바이스는 물리적으로 유연한 폼팩터를 가져 면역반응과 염증반응을 유도하지 않으며, 무선전력 수신으로 구동되어 별도의 배터리 없이 생체 내에서 안정적으로 동작할 수 있다. 종양조직으로의 광조사를 위해 마이크로 LED가 장착된 프로브를 고형 종양 내에 삽입하여 종양 조직으로의 광전달 효율을 극대화하였으며, 삽입된 프로브 바깥 쪽에 위치한 포토트랜지스터를 통해 종양 내부에서 산란된 빛의 세기를 측정하여 종양 크기의 변화를 간접적으로 모니터링할 수 있다. 정밀한 LED 밝기 조절과 실시간 포토트랜지스터 모니터링을 위한 Bluetooth Low Energy (BLE) 통신과 마이크로컨트롤러 모듈 등이 구현되었으며, 맞춤형 스마트폰 어플리케이션을 통해 PDT 시스템의 구동 및 모니터링이 가능하다. 624nm 파장의 마이크로 LED와 5-ALA 광감작제를 사용하여 종양 억제 효과를 *in vitro*, *in vivo* 실험에서 유의미한 데이터로 확인하였다. 포토트랜지스터 기반의 종양 성장 모니터링 성능은 ray tracing 시뮬레이션, *ex vivo*, *in vivo* 실험에서 검증되었다.

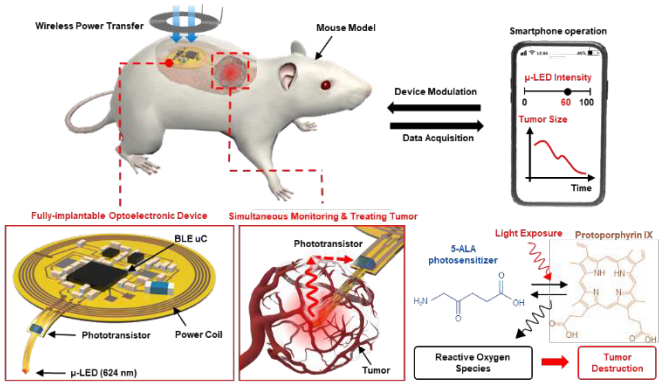


그림 1. 생체 내 완전 삽입 가능한 무선 구동 광역학치료 디바이스

2. 연구 방법

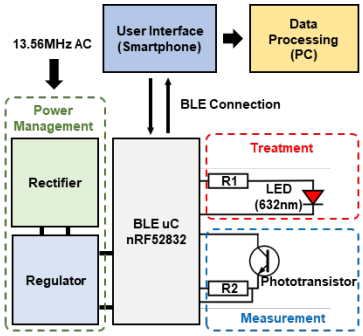


그림 2. 완전 삽입형 광역학치료 디바이스의 구동 다이어그램

구현된 완전 삽입형 PDT 시스템은 폴리이미드 (Polyimide, PI) 유연 기판 위에 무선 전력 수신 모듈, BLE SoC 구동 모듈, 마이크로 LED 및 포토트랜지스터 등의 각 부분이 탑재되어 동작한다. **그림 2**는 디바이스의 기능적 구조에 대한 다이어그램을 나타낸 것이다. 외부 전력 공급원을 통해 13.56MHz AC 전원이 디바이스의 전력 코일로 수신되고, 이를 정류하고 전압 수준을 조절하여 BLE SoC 모듈에 안정적인 전원을 공급한다. BLE SoC 모듈은 사용자 입력으로부터 LED 제어, 포토트랜지스터 전류값 측정, 데이터 송수신 등의 기능을 수행한다. LED에 가해지는 펄스 전압 파형의 duty factor를 조정하여 LED의 광 조사량을 0~100%로 정밀하게 제어할 수 있으며, 이를 통해 종양 내부에서 빛이 전달되는 공간적 범위를 조절할 수 있다. (**그림 3**)

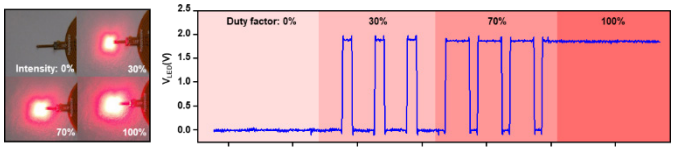


그림 3. 펄스 폭 변조를 통한 마이크로 LED 광량의 정밀 제어

디바이스의 생체 내 안정적인 구동을 담보하고 생체 독성을 가지는 금속 이온 등의 유출을 막기 위해, parylene-C 및 PDMS의 다층 봉지기술이 적용되었다. 칩이 장착된 유연 기판에 parylene-C를 증착한 후, 3D 프린팅된 몰드에 디바이스를 삽입한 뒤 PDMS를 코팅하여 생체 내 안정적 구동이 가능한 다층 봉지기술을 구현하였다. (**그림 4**)

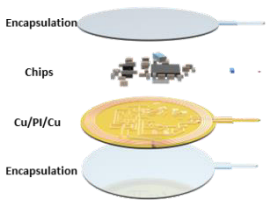


그림 4. 생체 내에서의 장기간 구동을 위한 다층 봉지기술

3. 연구 결과

5-ALA 광감작제와 624nm 파장대의 마이크로 LED를 사용한 PDT 효능 확인을 위해, HCT-15 기반 tumor-mimic tissue 모델에서 각 대조군 별 in vitro 실험을 진행하였다. Control (비치료군), 5-ALA, 5-ALA/LED-, 5-ALA/LED+ 총 4그룹으로 실험을 진행하여 종양 미세환경에서의 cell viability test를 수행하였다. PDT 효능의 공간적 범위 확인을 위해 LED로부터 0mm, 7mm, 15mm 거리에서 cell viability를

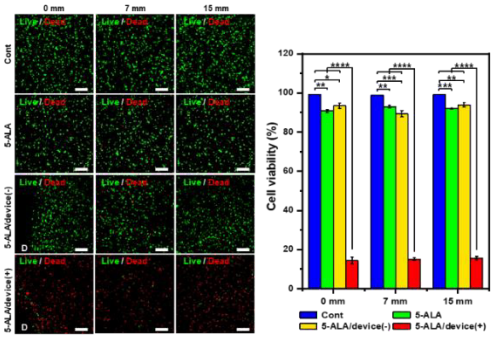


그림 5. *In vitro* 환경에서의 PDT 효능 검증 실험

정량적으로 측정하였고 치료군인 5-ALA/LED(+) 그룹에서 Control 그룹에 비해 각 거리별로 85.52%, 84.47%, 84.20%의 cell viability 감소를 확인할 수 있었다. (그림 5)

생체 내 환경에서 디바이스의 동작 및 치료 효능을 검증하기 위해서 human colorectal tumor cell을 이식한 tumor xenograft mouse 모델에 디바이스를 삽입 후 봉합하여 각 그룹 별 3주 간의 종양 크기 변화 및 체중을 측정하였다. (**그림 6**) Control 그룹에서의 종양 부피는

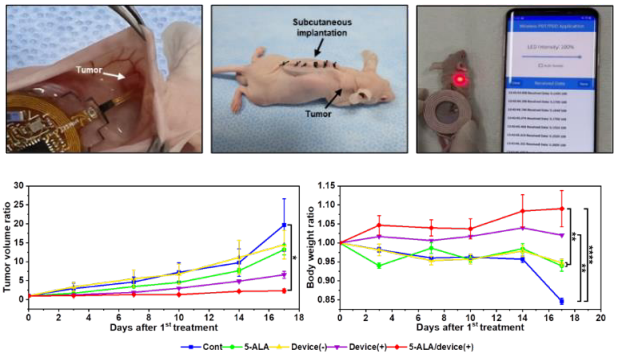


그림 6. *In vivo* 환경에서의 디바이스 구동 및 3주간의 PDT 효능 검증

3주간에 걸쳐 지속적으로 증가하였지만, 치료군인 (5-ALA/LED(+)) 그룹에서는 종양 크기 변화가 거의 나타나지 않아 완전 삽입형 PDT 디바이스의 종양 억제 효능을 효과적으로 확인했다. 또한 tumor xenograft mouse 모델의 체중 변화를 관찰하였을 때, 비치료군에서 평균 15% 가량의 체중 감소가 나타난 것에 비해 치료군에서는 오히려 2.07%의 체중 증가를 보여 종양에 의한 피해 억제 효과를 확인하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF), KIST Institutional Program 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2019R1A2C2086085, NRF-2021R1A4A1031437, NRF-2018M3A7B4071109, Project No. 2E31603-22-140)

5.참고 문헌

[1] Ferlay, J. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International journal of cancer 149, 778-789 (2021).
[2] Agostinis, P. et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. CA: a cancer journal for clinicians 61, 250-281 (2011).
[3] Bansal, A., Yang, F., Xi, T., Zhang, Y. & Ho, J. S. In vivo wireless photonic photodynamic therapy. Proceedings of the National Academy of Sciences 115, 1469-1474 (2018).

절편 없는 조직검사를 위한 다중 스케일과 대중 채널 경사면 조명 현미경

배경빈[1], 박수현[1], 전지현[2], 정동준[3], 홍승모[2], 김기현[1*]

포항공과대학교 기계공학과[1]

울산대학교 의과대학 병리학과[2]

아산병원 아산생명과학연구원[3]

Multi-scale and multi-channel oblique plane microscopy for slide-free histology

Kyungbin Bae[1], Soohyun Park[1], Jihyun Chun[2], Dongjun Jung[3], Seung-Mo Hong[2], Ki Hean Kim[1*]

Department of Mechanical Engineering, Pohang University of Science Technology (POSTECH), Korea[1]

Department of Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine[2]

Asan Institute for Life Science, Asan Medical Center[3]

* kiheankim@postech.ac.kr

Abstract

Frozen section diagnosis with hematoxylin and eosin (H&E) stained slides has been used for the rapid diagnosis of surgical resection specimens and a key for making immediate treatment decision during surgery. However frozen section has several limitations, including long process time, freezing artifacts, and sampling error. To address these limitations, we developed multi-scale and multi-channel oblique plane microscopy (M^2OPM) for slide-free histology. M^2OPM used two excitation wavelengths and captured signals with a camera through an image splitter to visualize both the cell nucleus and cytoplasm. The reduced image throughput because of high-resolution was improved by increasing field of view and step size. To increase field of view, axial demagnification was used to make same relay image plane angle although the objective lens was switched. To increase step size, under-sampling and image restoration algorithm were used. M^2OPM images were compared with the conventional H&E-stained slide images and provided similar information to the conventional H&E-stained slide images.

1. 연구 배경

암 절제 수술 동안 종양 부위를 확인하기 위해 조직검사는 필수적으로 이뤄진다. 현재 수술장에서의 조직검사는 주로 동결 절편 기반 조직검사가 주로 이뤄졌는데 복잡한 처리 과정 때문에 수술을 지연시키고, 해석 오류를 유발할 수 있다는 단점이 있다. 이런 단점을 극복하기 위해 다양한 3차원 광학 현미경 기술 기반으로 절편 과정이 없는 조직검사 방법이 대두되고 있다[1]. OPM(oblique plane microscopy) 구조는 상단형 개방 구조가 가능하여 검사 조직의 크기에 제한이 없고, 단일 대물렌즈 기반 빛 시트 현미경으로 고NA(numerical aperture)를 가지는 대물렌즈를 사용할 수 있는 특징이 있어 조직검사에 사용하는 것에 잠재력이 있다[2]. 또한, 조직검사를 위한 세포핵과 세포질 신호를 획득하기 위해 2개의 여기 조명과 이미지 스플리터를 구현한 MOPM(multi-channel oblique plane microscopy)을 개발하였다. 하지만 고해상도 때문에 촬영속도가 느리다는 단점이 있다.

이에 본 연구에서 M^2OPM(multi-scale and multi-channel oblique plane microscopy)을 개발하였다. 고배율 때문에 좁아진 촬영영역을 늘리기 위해 저배율과 고배율 대물렌즈 교체 방법을 개발하였다. 고해상도 때문에 좁아진 이송 간격을 늘리기 위해 under-sampling과 인공지능을 활용한 이미지 복원방법을 사용하여 넓은 이송 간격으로도 높은 해상도를 유지하는 방법을 개발하였다. M^2OPM의 성능 검을 위해 사람 대장암을 촬영하고 기존 조직검사와 비교하였다.

2.연구 방법

M^2OPM의 전체적인 개략도는 그림 1a.와 같다. 405nm와 660nm 파장의 빛으로 세포핵과 세포질 형광 염색약을 각각 여기한다. 세포핵과 세포질 2개의 채널 영상을 1대의 카메라로 촬영하기 위해 그림 1b.와 같은 이미지 스플리터를 구성하였다. 이색거울(dichroic mirror)을 활용해 2개의 채널을 구분하고 합치며 렌즈와 거울을 함께 이송해 각 채널의 카메라 영상 위치를 결정한다.

단일 대물렌즈 기반 빛 시트 현미경인 OPM 구조에서 조명면과 영상면을 일치시키기 위해 원격 초점을 이용한다. 대물렌즈를 편하게 교체하기 위해서는 원격 초점에서의 영상 각도가 동일해야 한다. 이를 해결하기 위해 축축소 기법을 사용하였다[3]. 축배율은 측면배율의 제곱에 비례하고 침지 매체에 반비례한다. 이러한 원리를 이용해 그림 1c.와 같이 축배율과 측면배율의 차이 때문에 대물렌즈가 교체되더라도 동일한 원격 초점에서의 영상 각도를 동일하게 하였다.

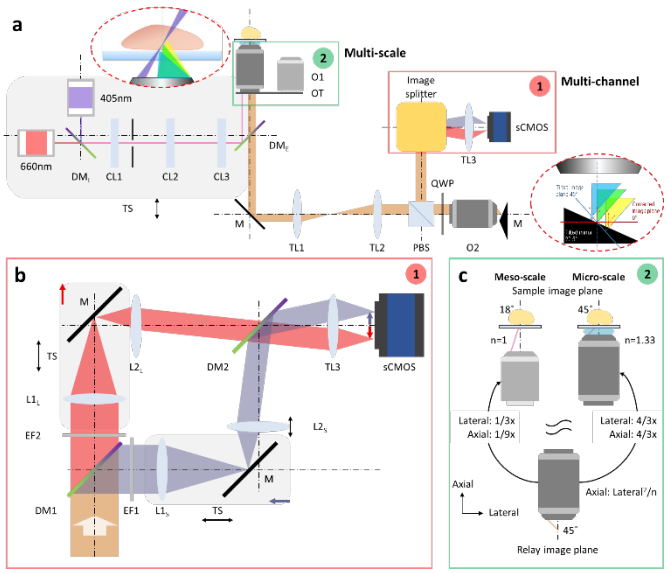


그림 1. M^2OPM 시스템의 개략도

해상도를 완전히 복원하기 위해서는 샘플링 주파수가 해상도의 2배 이상이어야 한다. 이러한 이유로 고해상도 영상은 짧은 이송간격으로 느린 촬영속도를 보인다. 이를 해결하기 위해 넓은 이송간격으로 촬영 후 인공지능 모델을 활용하여 고해상도 영상을 복원하는 방법을 사용하였다. 인공지능 모델은 CARE(content-aware image restoration) 모델을 사용하였다[4]. 모델은 가상으로 만든 under-sampled 데이터를 이용해 학습했다. 그림 2a. 에서 와 같이 GT(ground truth)는 0.3μm 이송간격으로 움직인 fully-sampled 데이터로, fully-sampled 데이터에서 10개의 순차적인 이미지 중 하나의 이미지를 추출하여 input 데이터를 생성하였다. 따라서 이송간격의 크기가 10배(3.0μm) 증가한 상황을 가상으로 만들어 학습시켰다. 위 모델 성능 결과는 그림 2b.와 같이 고해상도 정보를 복원한 것을 확인했다.

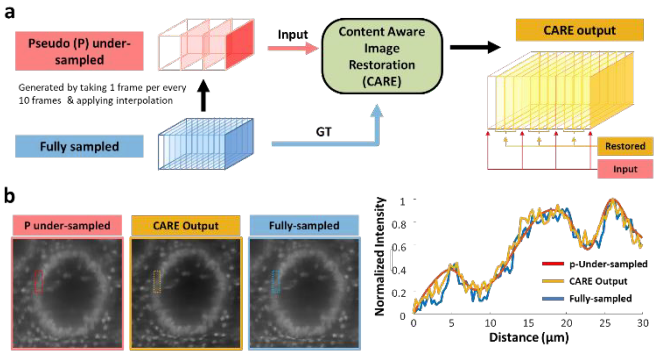


그림 2. Under-sampling과 이미지 복원 방법 개략도

3. 연구 결과

M²OPM의 사람 대장암 촬영 결과는 그림 3.과 같다. 그림 3a.에서 저NA의 대물렌즈를 사용하여 넓은 영역을 1cm²의 영역을 2분 이내의 고속으로 촬영하였다. 저배율 영상에서 정상 결장 점막 영역과 대장암 영역을 구분할 수 있다. 정상과 암 영역의 경계 영역을 고NA의 대물렌즈를 사용하여 0.6μm의 고해상도로 촬영하였다. 고해상도 영상에서 정상 결장 점막 영역의 확대된 영상에서 규칙적으로 분포된 crypt 구조와 정돈된 핵의 모습을 확인할 수 있다. 대장암 영역의 확대된 영상에서는 세포의 괴사 때문에 크고 작은 불규칙한 모양의 관형 구조가 관찰되며 핵의 모습도 정상 조직의 모습과 크게 구분됨을 확인할 수 있다.

그림 3b. 에서 10배 under-sampling으로 촬영한 뒤 CARE 모델을 활용해 영상을 복원시킨 영상과 fully-sampled 영상을 비교하였다. 비정상 결장 조직과 정상 조직 모두에서 조직학적 구조의 차이가 거의 관찰되지 않아 고해상도와 유사한 영상을 1cm²의 영역을 5분 이내의 촬영속도로 촬영할 수 있음을 확인했다.

그림 3c에서 M²OPM의 성능을 정량적으로 분석하였다. M²OPM의 영상과 기존 조직검사 영상의 세포핵의 크기를 비교하였다. 정상 영역과 암 영역에서 세포핵의 크기가 각각 약 0.9의 높은 선형성을 나타냈고, 세포핵의 크기 분포 역시 정상 대비 암에서 커지고 상관관계가 없는 것을 확인했다

이와 같은 결과들로 M²OPM은 간단하고, 고해상도, 고속으로 촬영할 수 있어 기존 조직검사의 단점을 극복할 수 있을 것으로 보인다.

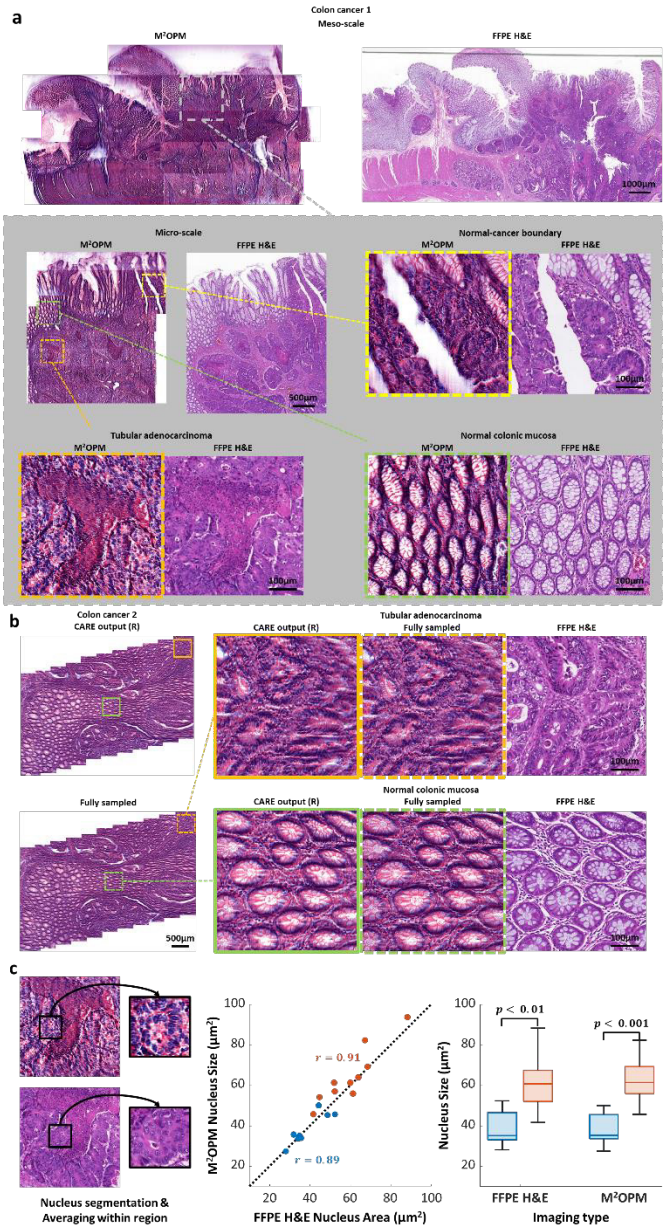


그림 3. M²OPM으로 촬영한 사람 대장암 결과

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 9991006749, RS-2020-KD000076). 또한, 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2020R1A2C3009309).

5.참고 문헌

[1] Liu, Y. et.al. Slide over: advances in slide-free optical microscopy as drivers of diagnostic pathology. The American Journal of Pathology, 192(2), 180-194 (2022).

[2] Dunsby, C. Optically sectioned imaging by oblique plane microscopy. Optics express 16(25), 20306-20316 (2008).

[3] Dean, K. M. et al. Isotropic imaging across spatial scales with axially swept light-sheet microscopy. Nature protocols, 17(9), 2025-2053 (2022).

[4] Weigert, M. et al. Content-aware image restoration: pushing the limits of fluorescence microscopy. Nature methods, 15(12), 1090-1097 (2018).

Rapid Regeneration of Highly Fluorescent Silk Fibroin Materials by Optimization of Alkaline and Enzymatic processing

Kay Thwe Htun[1, †], Chan Yeong Yu[1, †], Muhammad Riaz[1, †], Hyun Woo Jeong[2*], Seong-Wan Kim[3*], and Seung Ho Choi[1*]
[1]Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, Gangwon-do 26493, Republic of Korea
[2]Department of Biomedical Engineering, Eulji University, Seongnamsi 13135, Republic of Korea
[3]Department of Agricultural Biology, National Institute of Agricultural Sciences, Rural Development Administration, Wanju, Jeollabuk-do 55365, Republic of Korea

Abstract

Silk fibroin is a highly desirable natural protein for use in biomedical applications due to its unique properties, such as biocompatibility, biodegradability, and mechanical strength. The development of fluorescent silk has become increasingly important in recent years due to its potential applications in bioimaging, sensing, and biomaterials. However, the presence of sericin in silk cocoons can negatively impact the mechanical properties and biocompatibility of silk-based devices. Although various degumming methods have been developed, producing fluorescent silk with optimal fluorescent intensity in minimal amount of time remains a challenge due to the nature of the fluorescent protein, which is dependent on degumming time, temperature, and degumming reagents. In this study, we present an optimized procedure for effectively degumming fluorescent silk by using ultrasonication in a sodium bicarbonate solution to remove sericin within 2 hours while preserving the high fluorescent quality of silk. Regenerated silk films were prepared without degrading the fluorescent properties of silk in a rapid way. Our findings suggest that this method could be the crucial step for large-scale production of fluorescent silk and warrant further investigation for use in biomedical applications.

1. Background

Silk has been widely used for textile manufacturing due to its mechanical properties, durability, and luster. The main protein of silk, which is known as silk fibroin, has also gained attention in biomedical applications such as a natural suture material due to its ability to promote tissue regeneration and biodegradability[1, 2] (1,2). Silk fibroin, secreted by the larvae of ***Bombyx mori***, exhibits excellent biocompatibility properties. The silk cocoon is composed of silk filaments containing fibroin and sericin, where fibroin plays a structural role and provides mechanical properties to silk while sericin acts as glue that helps in the formation of the cocoon (Figure 1).

Recently, there has been a growing interest in developing fluorescent silk, which has potential applications in biomaterials, bioimaging, sensing, tissue engineering, and drug delivery systems. Silk fibroin's antiparallel β-sheet consists of highly repetitive hexapeptide GSGAGA motifs that generate crystalline domains, leading to ordered structures that provide mechanical strength, flexibility, and optical transparency. The integration of fluorescent proteins such as GFP with silk fibers has led to the development of fluorescent silk. However, separating fibroin and sericin in the silk cocoon is essential to improve mechanical properties, enhance biocompatibility, and eliminate undesirable immune responses.

Various degumming processes have been developed, such as acid solutions[3] (3), ionic liquids [4](4), enzymes[5-8] (5-8), and amines[9] (9), with the purpose of providing an environmentally sustainable alternative to alkaline degumming and preserving the fibers against degradation. Among these processes, a novel ultrasonication method using sodium bicarbonate solution has been demonstrated to effectively degum fluorescent silk and remove its sericin content within two hours without degrading the fluorescent quality of the silk. This method offers a promising approach for the development of sustainable and high-quality fluorescent silk materials for various applications in the biomedical field.

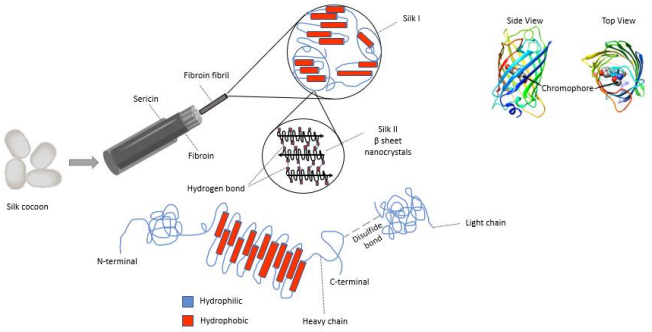


Figure 1. The structure of raw silk cocoons and the chromophore structure of green fluorescent protein (GFP)

2. Methodology

To obtain degummed fluorescent silk fibers, the silk cocoon was first cut into pieces using scissors. Three different sodium-based alkaline chemicals in varying concentrations and temperatures, along with alcalase enzyme, were used for degumming. Sodium carbonate solution (pH 10-11), sodium bicarbonate solution (pH 8.5), and sodium percarbonate solution (pH 10-11) were employed as degumming reagents. The degumming process involved testing different concentrations of degumming reagents, enzyme volumes, and temperatures. The degummed silk fibers were then washed with ultrapure water and dried. The fluorescent intensities of the degummed silk fibers were measured using a compact CCD spectrometer (model CCS200/M, Thorlabs Germany) with blue laser light (405nm±10) of 66 mW power. Furthermore, the degumming process was conducted using different techniques, such as hot plate and pressure, ultrasonication, and microwave, to investigate their effects on the degummed silk fibers. The degummed silk fibers were then dissolved in 9.5 M lithium bromide solution with 10 mM of DTT at 40℃, 50 ℃, and 60 ℃ for up to 5 hours. The silk solutions were filtered and dialyzed against ultrapure water, and the water was changed every 1, 2, 4, 6, and 12 hours. Finally, the fluorescent silk solutions were

transferred to vials and stored at 4-8 ℃, and 3 ml of the silk solution was poured onto a petri dish and dried at room

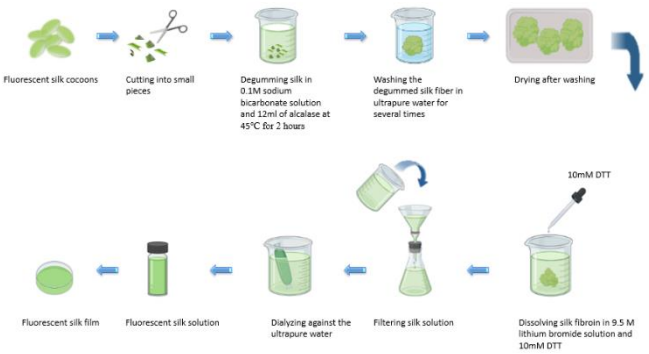


Figure 2. Extracting and producing fluorescent silk film temperature to prepare the silk film (Figure 2).

3. Results

We observed that the higher concentration of sodium carbonate solution could reduce the degumming time to 3 hours, whereas the lower concentration required up to 20 hours. Both concentrations yielded the same fluorescent activity. However, if the degumming time exceeded 48 hours, the fluorescent activity decreased. The higher concentration of sodium carbonate resulted in a more rapid degumming effect compared to the lower concentration. The use of sodium bicarbonate solution at pH 8.5, which matches the optimum pH range of the alcalase enzyme activity, was able to remove sericin within 2 hours while preserving maximum fluorescent activity. The fluorescent activity was almost identical to that of the raw fluorescent silk cocoon, which indicates the effectiveness of the optimized procedure. For the sodium percarbonate solution, it effectively degummed the silk fibers within 6 hours due to its bleaching properties. The use of two degumming reagents, such as sodium percarbonate for the initial hour and sodium carbonate as the second degumming reagent, reduced the degumming time by one hour compared to using pure sodium percarbonate solution. However, the bleaching property and strong alkalinity of the sodium percarbonate can reduce the fluorescent intensity of silk. The fluorescent intensities of the degummed silk fibers obtained by using hot plate and pressure, ultrasonication, and microwave methods are presented in Figure 3.

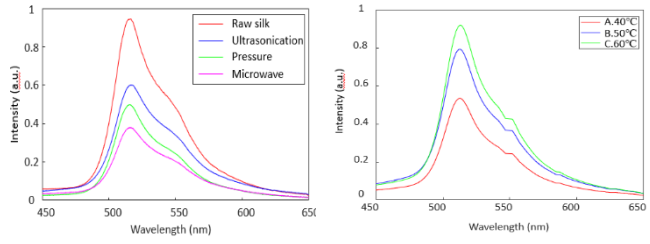


Figure 3. Fluorescent intensity of degummed silk fibers (left) and fluorescent intensity of silk films (right)

Thus, the concentration, pH, and temperature of the degumming solution can affect the degumming time and fluorescent properties of silk. The use of sodium bicarbonate with alcalase enzyme at 45 ℃ provided the minimum degumming time and optimum fluorescent intensity within two hours. In conclusion, the ultrasonication method with a sodium bicarbonate solution and alcalase enzyme not only reduces the degumming time but also maintains the fluorescent quality of the silk. This optimized procedure enables rapid production of the highly fluorescent regenerated silk fibroins materials, including silk solutions and film. Further studies are needed to explore the potential of this method for the large-scale production of fluorescent silk.

4. Acknowledgement

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF), grant-funded by the Korean government (MSIT) (No. 2022R1A2C1010151; 2022R1C1C1011328; 2022H1D3A2A02081592) and the Brain Korea 21 Four Program. This research was also supported by “Regional Innovation Strategy (RIS)” through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (MOE) in 2023 (2022RIS-005).

5. References

1. Omenetto, F.G. and D.L. Kaplan, *A new route for silk.* Nature Photonics, 2008. **2**(11): p. 641-643.
2. Huang, W., et al., *Silkworm silk-based materials and devices generated using bio-nanotechnology.* Chem Soc Rev, 2018. **47**(17): p. 6486-6504.
3. Freddi, G., G. Allera, and G. Candiani, *Degumming of silk fabrics with tartaric acid.* Journal of the Society of Dyers and Colourists, 2008. **112**: p. 191-195.
4. Vyas, S. and S. Shukla, *Degumming of Tasar silk using imidazolium-based ionic liquids.* The Journal of The Textile Institute, 2020. **111**: p. 1-7.
5. Zhang, H., et al., *Degumming raw silk by a halotolerant metalloprotease isolated from metabolites of Vibrio sp. LA-05.* International Biodeterioration & Biodegradation, 2019. **142**: p. 124-130.
6. More, S.V., et al., *Enzymatic Degumming of Silk with Microbial Proteases.* Journal of Natural Fibers, 2013. **10**(2): p. 98-111.
7. More, S.V., S. Chavan, and A.A. Prabhune, *Silk Degumming and Utilization of Silk Sericin by Hydrolysis Using Alkaline Protease from Beauveria Sp. (MTCC 5184): A Green Approach.* Journal of Natural Fibers, 2018. **15**(3): p. 373-383.
8. Wang, W., et al., *A comparative study of ultrasonic degumming of silk sericin using citric acid, sodium carbonate and papain.* Coloration Technology, 2019. **135**.
9. Gulrajani, M. and S. Sinha, *Studies in degumming of silk with aliphatic amines.* Journal of The Society of Dyers and Colourists - J SOC DYERS COLOUR, 2008. **109**: p. 256-260.

치매 마우스를 통한 인체 삽입형 알츠하이머 센서의 치료 효과 검증

박은빈[1,2], 이종하[1,*]
계명대학교 의용공학과[1]

Efficacy Evaluation of Alzheimer's Disease Symptom Relief Treatment Technology Using A Biophotonics-based Implantable Alzheimer's Treatment Device in A Dementia Mouse

Eun-Bin Park[1,2] , Jong-Ha Lee[1*]
[1]School of Biomedical Engineering, Keimyung University, Korea
[2]InceptionLab Inc.
[*]segeberg@kmu.ac.kr

Abstract

In this paper, an LED light was irradiated into the brain by attaching an optical device to the skull of 5XFAD dementia mice, and the treatment efficacy was evaluated through behavioral experiments. 6-7 week-old dementia mice (5XFAD: B6.Cg-Tg (APPSwFlLon,PSEN1*M146L*L286V)6799Vas/Mmjax) and normal control mice (C57BL/6J) were obtained from The Jackson laboratory (USA) and acclimated for 7 days. After a period of time, it was used in the experiment. Mouse was evenly classified according to basic motility evaluation standards through weight and open field tests, and experiments were conducted with 10 mouses per group. The group composition consisted of a total of 5 groups, each consisting of Non-Tg sham, Tg sham, and Tg experimental group #1~3. The same biophotonics-based Alzheimer's treatment device was attached to all mouses. The experimental group irradiated LED for 15 consecutive days, and the LED irradiation time for each experimental group was differentiated into 30, 60, and 120 minutes, respectively. After the LED light source irradiation was finished, two behavioral experiments (Y-maze test and Novel object recognition test) were conducted to confirm the difference in cognitive ability. Serum and brain tissue were obtained from individuals whose behavioral experiments were completed through autopsy.

There were no gross findings in general symptoms, and there was no difference in basic exercise capacity between groups at the time of group separation. In the Y-maze test, short-term spatial memory ability increased effectively in the 30-minute LED light irradiation group compared to the non-irradiated Tg group .

1. 서론

최근 의학기술 발달로 인간의 평균 수명이 연장되고 있으며, 노령인구도 급속하게 증가하고 있는 추세다. 이에 따라 치매, 뇌졸중, 당뇨, 암 등 다양한 만성퇴행성질환 유병 인구가 점차 증가하고 있으며, 그 중 대표적인 신경 퇴행성 질환인 치매는 기억력 장애, 판단력 상실 등 정신기능의 전반적인 장애가 나타나는 것을 특징으로 한다. 치매로 인한 기억력 손상과 인지 능력 저하는 일상생활을 유지하는 데에 있어 상당한 불편함을 초래하며, 이를 치료하기 위한 사회 경제적 부담 역시 나날이 증가하고 있다[1].

우리는 이를 해결하기 위해 바이오포토닉스를 이용한 삽입형 알츠하이머병 치료 디바이스를 개발하였고 동물 삽입형 알츠하이머병 치료 디바이스를 마우스 모델에 직접 이식하여 알츠하이머병에 대한 치료 효능을 확인하였다[2].

본 실험은 5XFAD 치매 마우스에 광학 장치를 두개골에 부착하여 뇌 내로 LED 광원을 조사하고, 행동실험을 통해 치료 효능을 평가하였다.

본 실험에서 사용하는 5XFAD 치매 마우스 모델은 알츠하이머 병의 전형적인 증상을 재현하기 위해 PS1, APP, Tau 등 5개의 유전자를 과 발현 유도한 모델로 특정 유형의 알츠하이머 병을 연구하기 위한 모델로 사용되고 있으며, 의뢰자가 개발한 약물의 메커니즘을 평가하기 위한 최적의 모델로 이 동물종을 선택하였으며, 본 실험은 실험 목적에 부합하고 의뢰자의 요구 및 과학적인 적합성을 만족하는 가장 적은 마릿수를 이용하여 설계하였다. 또한 본 실험은 통계학적 유의성을 얻을 수 있는 최소한의 마릿수를 이용하여 진행하였다.

2.연구 방법

2.1 실험계획

마우스는 체중 및 open field test를 통한 기본 운동성 평가 기준으로 고르게 분류하였으며, 군별 10마리씩 실험을 진행하였다. 군 구성은 총 5군으로 각각 Non-Tg sham, Tg sham, Tg 실험군#1~3으로 구성하였다.

모든 마우스를 대상으로 동일한 LED 광학 치료 기기를 부착하였다. 실험군은 15일 연속으로 LED를 조사하였으며, 실험 군별 LED 조사 시간은 각각 30, 60, 120분으로 차별하였다. LED 광원 조사를 종료한 이후 인지능력의 변화 차이를 확인하기 위해서 2가지 행동실험(Y-maze test, Novel object recognition test)을 진행하였다.

2.2 Open Field Test (OFT)

마우스의 기본 운동능력을 평가하고 군분리를 위해 진행한 평가로, 사육 환경보다 넓은 open field chamber(42 cm x 42 cm x 30 cm)에 마우스를 놓고 open field에서 10분간 마우스의 자유 활동을 기록하였다. 분석프로그램을 기반으로 기본 운동능력(이동 거리, 활동 구역)을 관찰하였다(그림1 A).

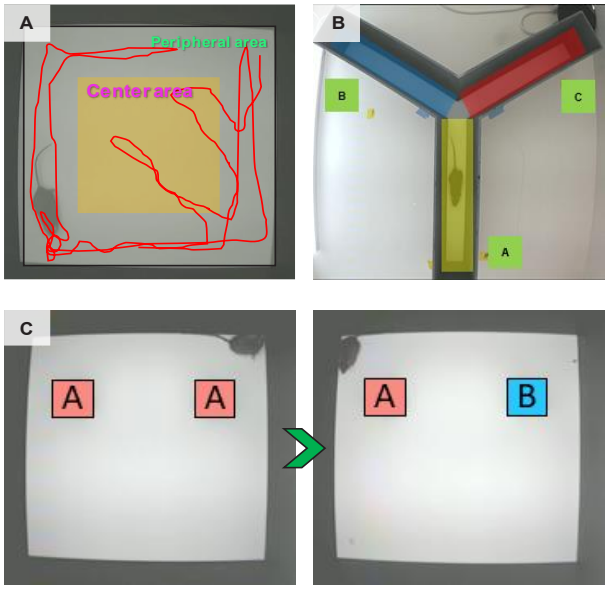


그림 1. 군 분리 및 인지능력 행동실험 모델

2.3 Y-maze Test (YMZT)

단기 공간기억능력을 평가하는 행동실험으로, 120 각도의 Y자 maze의 한 arm 끝에 마우스를 놓고 10분 동안 3가지 arm(A, B, C)에서 얼마나 새로운 구역으로 이동하는지 arm alteration(ex, ABC, BCA, CAB, CBA etc.)의 정도를 확인하여 평가하였다(그림1B). 인지능력을 평가하는 주요 지표는 spontaneous arm alteration index며, total distance와 total arm entries는 마우스의 기본 운동능력 상태를 확인하는 지표로 사용되었다. 마우스의 행동은 영상으로 기록하고 영상 기반 분석프로그램을 통해 분석하였다.

2.4 Novel object recognition test (NORT)

마우스의 탐색 습성을 바탕으로 사물에 대한 장기 기억력을 평가하는 행동실험으로, 사육 환경보다 넓은 open field chamber(42 cm x 42 cm x 30 cm)에 동일한 물체(A)를 놓고 10분 동안 마우스가 공간과 물체를 탐색하면서 물체를 인지하도록 하였으며 물체 접촉 시간을 기록하였다. 24시간 이후 동일한 두 물체 중 하나를 다른 물체(B)로 교체하였고 10분동안 마우스가 공간과 물체를 탐색하면서 물체에 접촉하는 시간을 기록하여 기존 물체를 얼마나 기억하고, 새로운 물체에 호기심을 가졌는지 확인하였다(그림1C). 마우스의 행동은 영상으로 기록하고 영상 기반 분석프로그램을 통해 분석하였다.

3. 연구 결과

본 실험은 5XFAD 치매 마우스에 광학 장치를 두개골에 부착하여 뇌 내로 LED 광원을 조사하고, 행동실험을 통해 치료 효능을 평가하였다. 군 분리시에 Non-Tg군이 Tg군보다 평균 체중이 14.4% 높았으나 Tg군 내에서는 평균 체중을 고르게 분류하였으며, 기본 운동능력도 군간 차이 없이 분류하였다. LED 광학 치료 기기 부착 후 일반증상은 육안소견 이상 없었으며, LED 광원 조사 동안에도 특별한 차이는 없었다. Y-maze test에서 spontaneous alteration 결과로 보아 비 조사 Tg군에 비해서 LED 광원 30분 조사군 (p .0007)에서 단기 공간기억능력이 유효하게 증가하였으며, 60분 조사군과 120분 조사군에서는 경향성을 나타냈다 (그림 2).

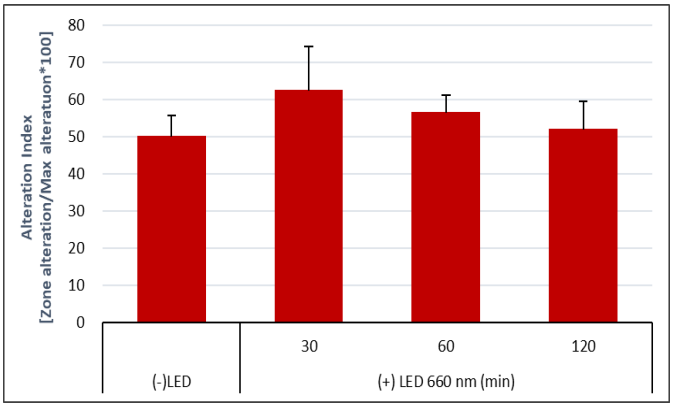


그림 2. 광원 조사 시간에 따른 Y-maze Test (YMZT) 결과

기존 물체와 새로운 물체를 구분하는 novel object recognition test에서 사물을 인지하는 장기기억 능력은 Non-Tg 비조사군에서는 새 물체에 더 관심을 보이는 경향이 나타났으며, Tg 60분 LED 조사에서 유사한 경향성을 나타냈다. 5XFAD 치매 마우스에서 660nm LED 광원을 뇌로 직접 조사하였을 때 단기공간기억 능력이 향상되는 모습을 Y-maze test를 통해서 확인하였다. 단기 조사의 경우 유효한 효과를 보였으나, 조사 시간이 늘어날수록 그 효과가 줄어드는 것을 확인하였다. LED 조사로 인한 장기 기억력 향상 효과를 Novel object recognition test를 통해 평가한 결과, 일부 군에서 향상되는 경향성을 보였다 (그림 3).

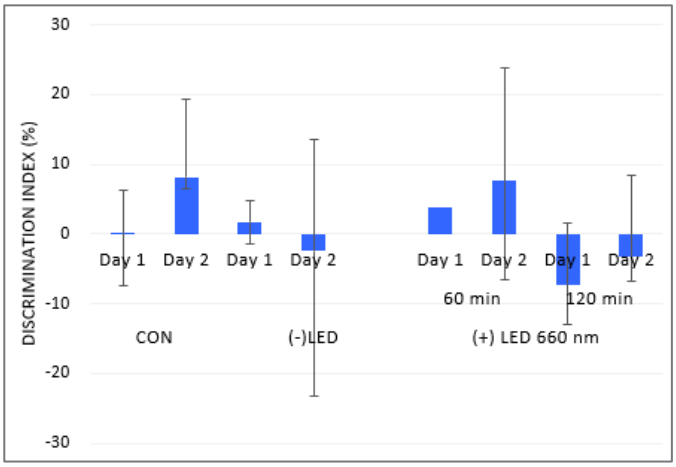


그림 3. 광원 조사 시간에 따른 Novel object recognition test (NORT) 결과

4. Acknowledgements

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (2022R1I1A3072785).

5.참고 문헌

[1] Citron, Martin. "Alzheimer's disease: strategies for disease modification." Nature reviews Drug discovery 9.5 (2010): 387-398.

[2] Anders, Juanita J., et al. "Light-emitting diode therapy and low-level light therapy are Photobiomodulation therapy." Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery 37.2 (2019): 63-65.

2023년 대한의용생체공학회
춘계학술대회

Poster

P-001

Montreal Imaging stress task 를 이용한 스트레스 반응 모델에서 Stress와 Recovery의 뇌 활성도 차이에 대한 연구: fMRI study

김재희, 최미현*
건국대학교 바이오메디컬공학과

Differences in brain activation of stress and recovery in a stress response model using MIST: fMRI study

Jae-Hui Kim, Mi-Hyun Choi
Biomedical Engineering, Research Institute of Biomedical Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, Chungju, South Korea
* mhchoi0311@kku.ac.kr

Abstract

According to the Perceived Stress Scale score classification, we want to extract the mechanism of occurrence of each condition by extracting the area and number of voxels that are characteristically activated when the stress-inducing task is performed and when the recovery state is in the recovery state after the stress task for the group with little stress. As a task tool, we chose the 'Montreal Imaging Stress Task'. The experimental design consisted of five phases. During the experiment, brain signals were measured simultaneously using fMRI. The acquired raw data was analyzed using a program called 'SPM12'. Through the subtraction method, the regions activated in the stress phase versus control and the regions activated in stress versus recovery were extracted, respectively. When stress-induced, inferior parietal lobule, middle frontal gyrus, and precuneus were mainly activated. In the post-stress-induced recovery phase, middle temporal gyrus, middle frontal gyrus, and posterior cingulate were mainly activated.

Keywords : Perceived Stress Scale, Montreal Imaging Stress Task, Functional Magnetic Resonance Imaging, stress, recovery

1. Introduction

갈수록 복잡해지는 현대화 시대에서 살아가기 위해서는 빠른 적응력이 필요하다. 빠른 적응을 위해 인간은 다양한 사고를 하게 되며, 그런 과정에서 자율신경계의 교감부가 활성화되고 스트레스가 발생한다.

스트레스 자극은 긴장을 유발하며 개인의 신체적 및 정신적 장애를 일으킨다 (Holmes, Rahe, 1967). 과도한 호르몬 변화 (한금선, 2007)에 대처하기 위해 스트레스 척도를 파악하고 이에 따른 올바른 대처가 중요하다. 스트레스에 대한 대처법을 마련하기 위해선 스트레스 척도를 구분하여 정확한 해결책을 제시하는 것이 중요하다.

따라서 본 연구에서는 Perceived Stress Scale 점수 분류에 따라 스트레스가 거의 없는 그룹을 대상으로 스트레스 유발 과제를 수행하였을 때와 (stress) 스트레스 과제 후 recovery 상태일 때 특징적으로 활성화되는 영역과 voxel 수를 추출함으로써 각 condition 의 발생 기전을 추출하고자 한다.

2. Methods

인지능력이 정상인 건강한 성인 남녀를 대상으로 실험을 수행하였으며, 스트레스가 거의 없는 그룹을 형성하기 위해 한국판 스트레스 자가 척도인 'Perceived Stress Scale (PSS; Cohen, Kamarck, Mermelstein, 1983)'를 사전에 실시하였다.

피실험자들은 0~15점의 스트레스 척도를 나타내는, 즉 스트레스가 거의 없는 15명의 사람으로 이루어졌다. 이들 중 남성은 6명, 여성은 9명이었다 (연령 23.64±4.11 세). 실험 전, fMRI 장비에 대한 유의점을 미리 고지하고 폐소공포증과 금속 물질을 부착한 사람들은 피실험자 집단에서 제외하였다.

스트레스 유발 도구로는 'Montreal Imaging Stress Task (MIST)를 택하였다. 위 도구는 다양한 정신적 산술 과제를 통해 피실험자들의 뇌에서 생기는 심리적 스트레스를 결과와 상관없이 증폭시키는 것이다. 난이도별 사칙 연산 문제를 제공하며, 풀이 제한 시간을 3초로 제한해두고, 가상의 평균 점수를 제공하여 심리적인 압박감을 심어주었다.

실험 디자인은 크게 5가지 phase 로 구성하였다.

Training Phase 에서는 피실험자가 사지선다 유형의 사칙연산 문제에 응답할 수 있도록 4개의 버튼에 대한 적응을 하는 시간을 가졌다. Rest Phase 는 90초 동안 진행되었으며, 가만히 휴식을 취하게끔 지시하였다. Control Task Phase 구간에서는 아무 제약 없이 자유롭게 문제를 풀이하는 시간을 90초 동안 진행하였으며, Stress Task Phase 에서는 3초라는 문제 풀이 시간에 제한을 두며 피실험자들에게 급성 스트레스를 유발하는 과정으로 300초 동안 진행하였다. 피실험자가 문제를 푸는 즉시 본인의 평균과 정답 유무 (correct, uncorrect, no response)를 2초 동안 화면에 제시하였다. 실험 전 평균 점수를 95점 이상을

유지하도록 요구하였다.

Recovery Phase 는 충분한 rest가 진행되도록 뇌 신호를 추출하며 180초 동안 진행하는 구간이다. 5개의 단계가 하나의 과정이며, 피실험자 당 3번을 반복하였다.

fMRI data 는 'SPM12' 라는 프로그램을 이용하여 분석하였다. 먼저 머리의 움직임을 보정하는 realignment (motion correction)을 진행한다. 뇌 영상을 촬영하며 생기는 noise 와 motion 을 보정해 주었다. 각 영상의 slice 가 찍힌 시간을 같게 보정시키는 slice timing 을 진행해 주었다. fMRI 를 촬영할 때는 한 번에 모든 뇌 부분을 촬영하는 것이 아니며, 한 층 (slice) 씩 찍히기 때문에 전체적으로는 방대한 시간이 걸린다. 이를 같은 시간에 맞추어 보정하는 단계이다. 촬영을 통해 얻은 functional images 를 structural anatomy 에 맞춰주는 단계인 coregistration 을 진행했다. 기준에 맞게 functional 정보를 재설정해주었다. 기준에 맞추어 준 영상을 부위 별로 segment 해주었다. 이때 생성되는 파일 중 C1은 GM, C2는 WM, C3는 CSF, C4는 other unit, C5는 skull 을 나타냈다. 지금까지 보정한 개개인의 fMRI 영상을 표준화된 템플릿에 적용시켜주는 normalise 를 진행했다. voxel size 는 3 x 3 x 3 으로 설정했다. 마지막으로 smoothing 을 진행했다. 한 voxel 의 값을 이웃 voxel 의 값에 평균하여 보정하는 절차이다. SNR 을 높이기 위해 사용하는데, 일반적으로 Gaussian Full Width Half Maximum (FWHM) 필터를 사용해 진행한다.

감산법을 통해 control 대비 stress phase 에서 활성화되는 영역과 stress 대비 recovery 에서 활성화되는 영역을 각각 추출하였다.

3. Results

stress 가 유발되었을 때는 inferior parietal lobule, middle frontal gyrus, precuneus 가 주로 활성화되었다. 활성화된 전체 voxel 수는 좌반구에서 frontal lobe 이, 우반구에서는 parietal lobe 이 가장 많았다.

스트레스 유발 후 cuneus, precuneus 가 주로 활성화되었다. 활성화된 전체 voxel 수는 좌우 반구의 occipital lobe 에서 가장 많이 관찰되었다.

또한 각각의 phase (stress, recovery)에서 활성화된 영역의 voxel 수를 lobe 별로 추출하여 비교하였다 (Fig 1).

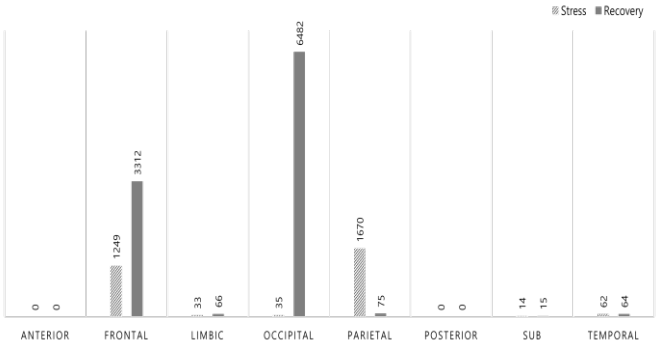


Fig 1. 스트레스 유발 시, 스트레스 후 recovery 상태일 때의 activation voxel 수 비교 결과

Stress phase 에서는 parietal lobe 를 제외한 모든 lobe 의 activation voxel 수가 Recovery phase 보다 현저히 적은 결과를 보여주었다.

4. Discussion

본 연구에서는 PSS 와 MIST 를 통해 stress 가 거의 없는 사람들을 대상으로 stress 가 유발되었을 때와 stress 후 recovery 상태일 때 활성화된 영역과 voxel 수를 추출하였다.

stress 상태에서는 inferior parietal lobule, middle frontal gyrus, precuneus 가 유발되었는데, inferior parietal lobule 은 정신분열증과 stress 환자들에게 아주 많이 볼 수 있는 영역이다 (박정하, 2019).

precuneus 은 cerebrum parietal lobe 내면에 있는 작은 정방형의 경회이다. precuneus 의 활성화 영역이 적을수록 행복감을 많이 느낄 수 있으며 스트레스의 감소를 느낄 수 있다 (이상혁, 2022). 따라서 이 선행 연구를 통해, 본 실험에서 precuneus 의 활성화 정도가 stress보다 recovery에서 확연히 높은 이유를 알 수 있다.

recovery 상태에서의 가장 활성화되었던 cuneus 는 depression 과 stress 발생에 관련이 있다 (임현국, 2021). 우울증 및 불면증, 과잉 행동, 기분 장애를 많이 느끼지 못할수록(recovery의 상태) cuneus 의 면적은 커지게 되는 것이다 (박윤경, 2019).

따라서 자극에 따라 뇌 영역이 각각 다른 반응 척도를 나타내는 것을 이용하여 본 연구가 다양한 stress 대처 프로그램에 기반한 기초 데이터로서 사용될 수 있을 것이라는 기대를 해본다.

Acknowledgement

이 (성과)는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2020R1A2C1100349).

5. References

[1] Holmes, T. H., & Rahe, R. H., "The Social Readjustment Rating Scale", Journal of Psychosomatic Research, 11(2), p.213–218, 1967

[2] Kang Eun-Joo, "Neural Substrates of Picture Encoding: An fMRI Study" , Korean journal of cognitive science v.13 no.1, p.23-40, 2002

[3] Katarina, "The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain", J Psychiatry Neurosci, 2005

[4] Im Hyeon-Guk, "A Voxel-Based Morphometry of Gray Matter Reduction in Patients with Dementia of the Alzheimer's Type", Biopsychiatry Vol. 15, No. 2, p.118-125, 2008

[5] Lee Jong-ha, "The Reliability and Validity Studies of the Korean Version of the Perceived Stress Scale", 精神身體醫學 = Korean journal of psychosomatic medicine v.20 no.2, p.127-134, 2012

[6] Han Geum-Seon, "Development and Effectiveness of the Job Stress Management Program for Health Care Professionals", Journal of Psychiatric Nursing, Vol. 22, No. 3, p.180-192, 2013

[7] Jung Bo-Ram. "A development and validation of the Perceived Stress Scale for middle aged individuals", p.1-5, 2017

[8] Park Jeong-Ha, "Effects of Amisulpride Adjunctive Therapy on Working Memory and Brain Metabolism in the Frontal Cortex of Patients with Schizophrenia: A Preliminary Positron Emission Tomography/ Computerized Tomography Investigation", Clinical Psychopharmacology and Neuroscience Vol. 17, No. 2, p.250-260, 2019

[9] Park Yun-Gyeong, "Altered Regional Cerebral Blood Flow Associated with Mood and Sleep in Shif Workers: Cerebral Perfusion Magnetic Resonance Imaging Study", Journal of Clinical Neurology Vol. 15, No. 4, p.438-447, 2019

[10] Jo Eun-Hee, "Influences of Type D Personality, Depression, and Stress on Quality of Life in Migraine Patients", J Korean Acad Fundam Nurs Vol. 29, No. 3, p.316-325, 2022

[11] Lee Sang-Hyuk, "A multimodal study regarding neural correlates of the subjective well-being in healthy individuals", Scientific Reports volume 12, Article number: 13688, 2022

P-002

도메인 적대적 딥러닝 모델을 활용한 뇌파 기반 가상현실 사이버 멀미 탐지

형우석[1*], 김정환[1], 임창환[1,2]

한양대학교 인공지능학과[1]

한양대학교 바이오메디컬공학과[2]

EEG-based VR Cybersickness Detection Using Domain-Adversarial Deep Learning Model

Wooseok Hyung[1*], Jung-Hwan Kim[1], and Chang-Hwan Im[1, 2]

[1]Department of Artificial Intelligence, Hanyang University, Korea

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

[*]wshyung@hanyang.ac.kr

Abstract

In a virtual reality (VR) environment, cybersickness is a critical issue that needs to be addressed for the popularization of VR services. Since each VR head mounted display (HMD) users feel cybersickness differently, and there are individual differences in electroencephalogram (EEG), detecting VR-induced cybersickness by EEG is a tough task. In this study, we propose a subject-independent model for EEG-based cybersickness detection by using subject domain adversarial learning. The proposed model outperformed other conventional deep learning models for EEG classification.

1. 연구 배경

가상현실(VR)로 인한 사이버 멀미는 어지러움, 메스꺼움, 구토와 같은 불쾌한 증상을 유발할 수 있다. 이러한 부작용은 VR 헤드 마운티드 디스플레이 (Head mounted display; HMD)를 착용하는 일부 사용자에게 장시간 착용에 대한 장애가 될 수 있기 때문에 VR로 인한 사이버 멀미를 감지하는 것은 VR의 대중화에 있어 중요한 이슈가 되고 있다.

VR HMD를 사용하는 사람마다 멀미를 느끼는 정도가 다르고, 뇌파도 사람마다 개인차가 존재하여 뇌파를 활용하여 사이버 멀미를 분류하는 것은 쉽지 않은 과제이다. 기존의 뇌파 기반 VR 사이버 멀미 분류 연구는 각 피험자의 멀미의 정도를 고려하지 않거나, 각 피험자에게 종속적인 모델들을 학습시키는 방법을 채택하였다. 이에 따라, 본 연구에서는 이러한 점들을 고려하여 VR 사이버 멀미 감지를 위한 뇌파 기반 참가자 독립적 (Subject Independent)인 도메인 적대적 딥러닝(Deep Learning; DL) 아키텍처를 제안한다.

2.연구 방법

본 연구에서는 건강에 문제가 없고 시력 또는 교정시력이 정상인 35명의 피실험자(남성 19명, 여성 16명, 20~35세)를 모집하여 실험을 진행하였다. 피험자는 전날 금주 및 충분한 수면을 취하고, 당일 카페인 섭취를 하지 않도록 요청하였다. 본 실험은 한양대학교 생명윤리위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인 하에 진행되었다. (NO. HY-14-12-10)

각 실험 참가자는 HTC Vive VR HMD을 착용한 상태에서 15분 분량의 360도 VR 롤러코스터 영상을 시청하였다. 영상은 총 3단계로 구성되었으며 각 단계는 중간에 쉬는 시간 없이 5분 단위로 나누어졌다. 첫 번째 단계에서는 VR 롤러코스터가 사이버 멀미를 유발하지 않도록 하기 위해 천천히, 정적으로 VR 롤러코스터를 제어하였고, 두 번째와 세 번째 단계에서는 VR 롤러코스터가 더 빠르고 동적으로 움직여 사이버 멀미가 유발되도록 하였다. 각 피실험자는 멀미 증상이 심각하지 않은 경우 15분 분량의 영상을 전부 시청하였으며, 멀미 증상이 강하게 발생하여 실험 중단을 요청한 경우 즉각 실험을 중단하였다.

실험 참가자들이 영상을 시청할 때에 동시에 뇌파 측정을 진행하였다. 뇌파 측정을 위한 전극 위치는 확장된 국제 표준 10-20 시스템 기준을 따르고, VR HMD의 스트랩의 위치를 고려하여 32개의 채널을 선택하였으며, 2048Hz의 샘플링 속도로 측정하였다. 측정한 뇌파 신호는 전처리 과정으로 512Hz 다운샘플링, 4-55Hz 3차 버터워스 대역통과 필터링, 및 Common Average Referencing을 적용하였다. 그 후 전처리한 데이터를 Sliding window 방법을 적용하여 window 크기를 2초, sliding 크기를 1초로 하여 epoching을 진행하였다. 이후 DL 모델의 학습을 위하여 영상의 첫 번째 단계의 데이터는 '멀미하지 않음', 두 번째와 세 번째 단계의 데이터는 '멀미가 유발됨'으로 분류하였다.

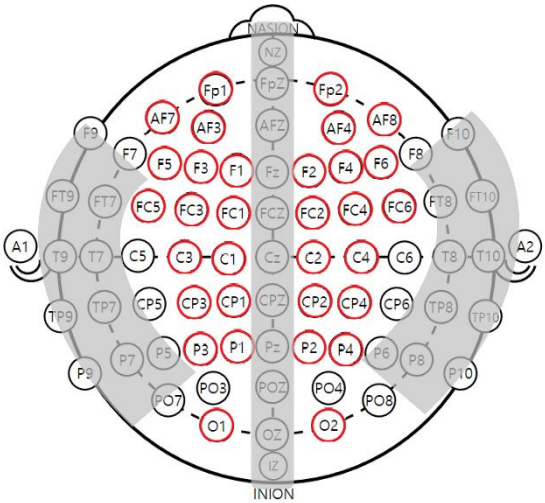


그림 1. 32채널 전극의 배치 위치. VR HMD의 스트랩이 지나는 위치(회색 영역)을 피하여 전극을 배치하였음.

실험 전후에 시뮬레이터 멀미 설문지(SSQ) [1]를 사용하여 VR 비디오에 의해 유발된 참가자의 사이버 멀미 유발 정도를 모니터링하였다. 35명의 참가자 중 3명의 참가자는 실험 전후의 SSQ 점수의 차이가 적어 분석에서 제외되었고, 4명의 참가자는 뇌파 신호의 품질이 좋지 않아 분석에서 제외하여 총 28명의 데이터를 사용하였다.

사이버 멀미 데이터를 분류하기 위하여 사람마다 뇌파의 차이가 존재한다는 기존 문제점을 극복하기 위한 피험자의 도메인에 적대적인 딥러닝 모델을 제안하고, 기존의 EEG 기반 분류 DL 모델과 성능을 비교하였다.

제안한 모델은 TSception [2]의 Feature extractor를 통하여 시간 및 공간적 특징을 추출하고, Cybersickness classifier가 이를 바탕으로 사이버 멀미를 판별한다. 이와 동시에 도메인 적대적 신경망 (Domain Adversarial Nerual Network; DANN) [3]은 추출된 특징으로부터 경사 반전 (Gradient reversal)을 거쳐 피실험자 분류기 (Subject Discriminator)가 피실험자 도메인에 적대적으로 학습되어 feature extractor가 피실험자에 무관하고 사이버 멀미에 관련 있는 특징을 추출하도록 하였다.

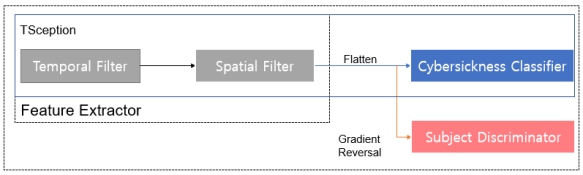


그림 2. 제안한 모델의 프레임워크.

3. 연구 결과

피실험자 독립적인 모델의 성능을 확인하기 위하여 leave-one-subject-out cross validation을 진행하였고, 베이지안 하이퍼파라미터 최적화 기법을 적용하여 각 모델 별로 10회 학습 및 평가를 진행하여 최적의 하이퍼파라미터를 찾은 후 피실험자들의 평균 정확도 및 F1-score의 구하였다.

표에서의 결과가 같이 제안한 모델이 기존의 다른 EEG 기반 분류 모델보다 정확도 및 F1-score적인 측면에서 좋은 성능을 보이는 것을 확인할 수 있다.

사용 모델	정확도	F1-score
ShallowNet [4]	71.14%	0.7452
EEGNet [5]	68.89%	0.5613
TSception [2]	72.69%	0.7752
TSception+DANN	**74.95%**	**0.7934**

표 1. Leave-one-subject-out cross validation 결과 평균 사이버 멀미 분류 정확도 및 F1-score.

또한 모델의 각 피실험자별 정확도 및 F1-Score를 분석한 결과 그림 3에서와 같이 제안한 모델이 다른 모델의 결과에 비하여 성능이 부진한 경우가 적음을 확인할 수 있다. 이는 DANN의 추가가 피실험자 개개인의 특성에 대한 모델의 강건성을 향상시켜 모델 성능의 향상에 도움을 주고, 피실험자에 대해 일반화된 사이버멀미 관련 특징을 추출하는데 도움을 준다는 것을 확인할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 과학기술정보통신부(MSIT)로부터 Institute for Information & communications Technology Promotion (IITP) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2017-0-00432)

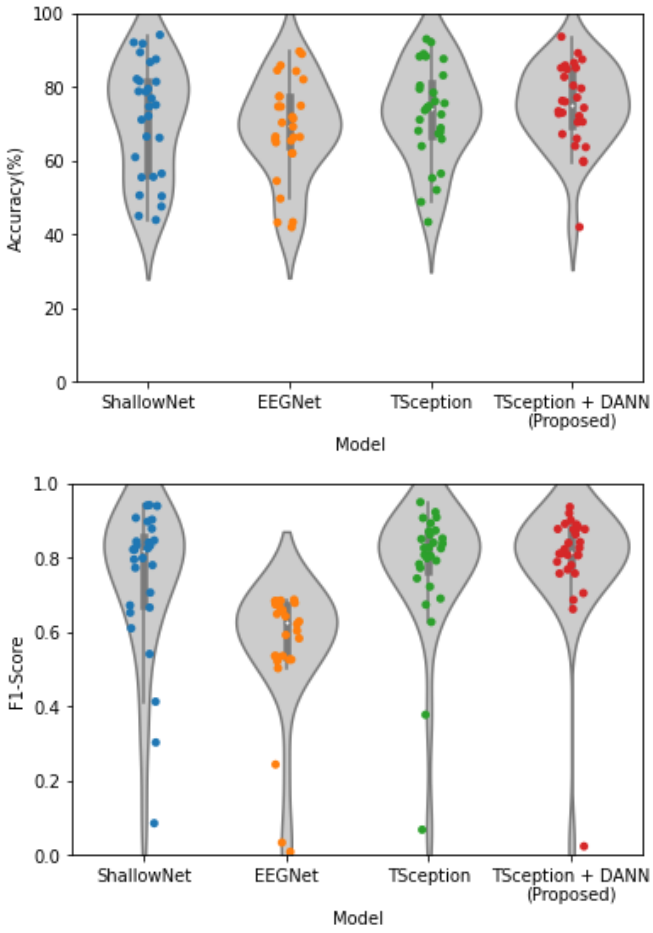


그림 3. 각 모델의 leave-one-subject-out cross validation 적용시의 피실험자 별 정확도(상단) 및 F1-score(하단)

5.참고 문헌

[1] Kennedy, Robert S., et al. "Simulator sickness questionnaire: An enhanced method for quantifying simulator sickness." The international journal of aviation psychology 3.3 (1993): 203-220

[2] Ding, Yi, et al. "TSception: a deep learning framework for emotion detection using EEG." 2020 international joint conference on neural networks (IJCNN). IEEE, 2020.

[3] Ganin, Yaroslav, et al. "Domain-adversarial training of neural networks." The journal of machine learning research 17.1 (2016): 2096-2030.

[4] Schirrmeister, Robin Tibor, et al. "Deep learning with convolutional neural networks for EEG decoding and visualization." Human brain mapping 38.11 (2017): 5391-5420.

[5] 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.

P-003

가변형 바이노럴 비트가 수면의 질에 미치는 영향

이화아니[1], 이우진[2], 김성욱[3], 김현지[4], 안민규[4], 김정희[5], 김도원[5], 윤창호[2*], 황한정[1,6*]

고려대학교 전자정보공학과[1]

분당서울대학교 신경과[2]

㈜LG전자[3]

한동대학교 전산전자공학부[4]

전남대학교 의공학과[5]

고려대학교 인공지능 스마트융합기술 융합전공[6]

Effect of Dynamic Binaural Beats on Sleep Quality

H.-A.-Ni. Lee[1], W.-J. Lee[2], S.-U. Kim[3], H.-J. Kim[4], M.-K. Ahn[4], J.-H. Kim[5], D.-W. Kim[5], C.-H. Yun[2*] and H.-J. Hwang[1,6*]

[1]Department of Electronics and Information Engineering, Korea University, Sejong 30019, Republic of Korea

[2]Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam 13620, Republic of Korea

[3]LG electronics Co. Ltd., Seoul 07336, Republic of Korea

[4]School Of Computer Science and Electrical Engineering, Handong Global University, Pohang 37554, Republic of Korea

[5]School Of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Yeosu 61186, Republic of Korea

[6]Interdisciplinary Graduate Program for Artificial Intelligence Smart Convergence Technology, Korea University, Sejong 30019, Republic of Korea

[*]hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

The goal of this study is to investigate the impact of a new binaural beat that has dynamically changing frequency difference between the left and right sounds along the time on sleep quality. Ten subjects participated in this study. When the new binaural beat was presented during sleep latency period, the sleep latency and the ratio of wake stage were significantly shortened and the ratio of N1 was significantly lengthen compared to no sound condition. This result demonstrated the positive effect of the proposed binaural beat on sleep quality.

1. 연구 배경

수면은 인간의 3대 욕구 중 하나로, 수면 결핍시 일상생활 중 인지 기능의 저하, 면역력 감퇴가 발생하며 심각할 경우 환청과 망상 등의 정신병적 증상으로 이어지게 된다. 최근 우울증 및 스트레스로 인해 수면 장애를 호소하는 인원이 점차 증가하고 있으며 이를 해소하기 위한 명상, 상담 또는 자극 치료에 대한 수요 역시 증가하고 있다. 또한, 백색 소음(White noise), 자율신경 쾌락반응(Autonomous Sensory Meridian Response: 이하 ASMR), 바이노럴 비트(Binaural beat: 이하 BB) 등의 음원 자극을 사용하여 수면 장애를 해소하고 수면의 질을 향상시키려는 연구들이 진행되고 있다[1].

BB는 각 귀에 주파수 차이가 작은 소리가 각각 주어지는 경우 청취자가 주관적으로 인지하는 소리로, 양쪽 귀에 주어진 소리의 주파수 차이만큼의 맥동이 느껴지는 것을 의미한다. 선행연구에서는 깊은 수면 시 발생하는 저주파수 대역의 뇌파와 동일한 주파수를 가지는 BB를 수면 중에 들려주어 BB가 수면에 미치는 영향을 확인하였으며, 얕은 수면 단계에서 깊은 수면 단계로의 빠른 전환이 보고되었다[2]. 그러나, 좌, 우 양쪽귀에 들려주는 BB 음원의 주파수 차이에 따른 수면 유도 효과가 상이하게 보고되고 있으며, BB 음원의 좌, 우 주파수 차이가 변조시키고자 하는 뇌파 주파수 대역(예: 1-3 Hz, 델타)을 모두 포함하지 못하고 하나의 고정적인 차이값을 가지는 점이 확인되었다[3].

따라서 본 연구에서는 깊은 수면 시 발생하는 델타(delta) 주파수 대역을 모두 포함하는 가변형 바이노럴 비트(dynamic BB: 이하 DBB)를 개발하였으며, 수면에 방해가 되지 않도록 하기 위해 상대적으로 낮은 100Hz의 반송 주파수를 사용하였다. 또한, 반송 주파수의 차이를 주로 깊은 수면에서 발생하는 서파에 해당하는 0~3Hz의 범위로 설정하기 위해 좌측 귀에는 100Hz 반송주파수를 고정하고 우측 귀에는 반송주파수가 100~103Hz의 범위로 매 1분 동안 1Hz 단위로 변화하였다.

DBB 음원이 수면의 질에 미치는 영향을 확인하고자 수면을 취하는 동안 수면다원검사(polysomnography)를 통해 수면 데이터 및 심전도를 측정하였으며 DBB 음원의 유무에 따른 입면에 걸린 시간, 다섯 가지 수면 단계의 비율 및 심박 변이도(Heart Rate Variability: 이하 HRV)의 변화를 확인하였다.

2.연구 방법

본 실험은 수면질환 및 난청을 포함한 신경학적 결손이 없는 총 10명의 피험자를 대상으로 분당서울대병원 수면다원검사실에서 수행되었다. 개별 피험자 마다 금, 토, 일 3일 연속 실험을 진행하였으며, 실험 첫 날은 평소 수면환경과 다른 병원 실험 환경에서 수면을 취하는 것에 적응하기 위한 실험을 수행하였다. 실험 둘째날과 셋째날에는 실험 첫 날과 동일환경에서 가변형 BB을 들려주면서 수면을 취하게 하는 경우와 아무 음원을 들려주지 않고 수면을 취하게 하는 경우(No Sound: 이하 NS)를 무작위로 배정하였다.

DBB 조건 실험일에는 피험자가 침대에 편하게 누운 후,

이어폰을 착용한 뒤 DBB 음원을 들려주기 시작하였다. 이후 숙련된 수면기사가 American Academy of Sleep Medicine (AASM) 메뉴얼에 근거하여 수면다원검사 결과로부터 입면 시점을 확인 후 음원을 종료하였다(그림 1)[4].

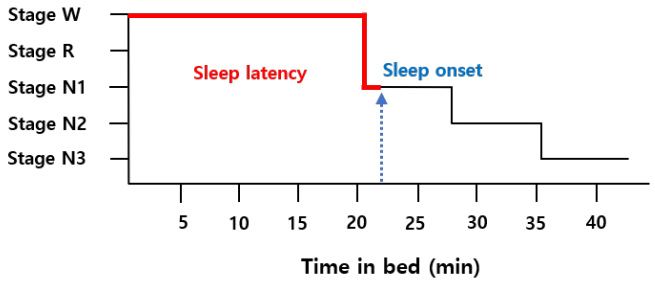


그림 1. DBB 음원 제시 시점

바이노럴 비트가 수면의 질에 미치는 영향을 확인하기 위해 수면 데이터를 분석하였으며, 피험자가 입면(Sleep onset)에 걸린 시간과 피험자가 입면에 들기 전까지의 구간인 수면 잠복기(sleep latency) 구간 내의 5가지 수면 단계의 비율을 계산하여 두 가지 음원 조건을 비교하였다.

심전도 데이터 역시 수면 잠복기 구간의 데이터를 분석에 이용하였으며, 별도의 전처리 과정은 생략하였다. 심전도의 RR 간격을 계산한 후 그의 분산을 계산하여 HRV로 정의한 뒤 두 가지 음원 조건을 비교하였다.

3. 연구 결과

그림 2는 DBB 조건과 NS 조건의 수면 잠복기 평균 시간을 나타내며 DBB 조건이 NS 조건 대비 통계적으로 유의미하게 짧은 수면 잠복기를 확인할 수 있었다(Wilcoxon signed rank test, p = 0.034).

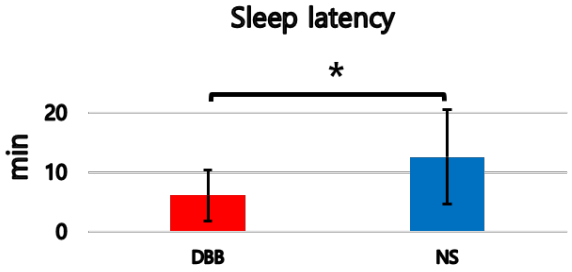


그림 2. DBB 조건과 NS 조건의 수면 잠복기 평균 시간

그림 3은 DBB 조건과 NS 조건의 5가지 수면 단계의 비율 평균값을 나타낸 결과이다. DBB 조건의 Wake 단계의 비율은 NS 조건 대비 통계적으로 유의미하게 낮았으며, 얕은 수면 단계를 나타내는 N1 단계의 비율은 높음을 확인할 수 있었다(Wilcoxon signed rank test, wake: p = 0.006, N1: p = 0.013).

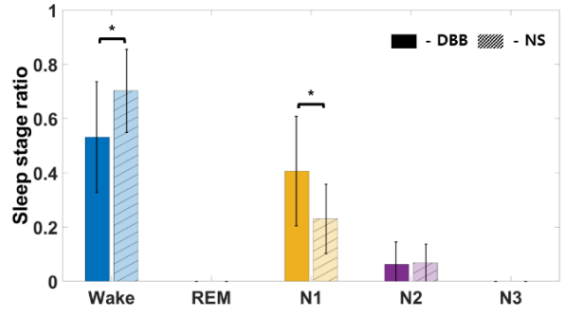


그림 3. DBB 조건과 NS 조건의 5가지 수면 단계 비율 평균값

그림 4는 수면 잠복기 구간의 DBB 조건과 NS 조건의 HRV 평균값을 나타낸 결과이다. DBB 조건의 HRV가 NS 조건 대비 통계적으로 유의미하게 낮음을 확인할 수 있었다 (Wilcoxon signed rank test, p = 0.037).

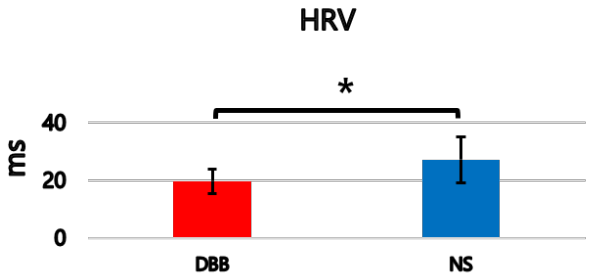


그림 4. DBB 조건과 NS 조건의 HRV 평균값

본 연구에서는 수면 잠복기 구간의 길이와 수면 및 심전도 데이터를 기반으로 DBB 음원의 수면의 질에 미치는 효과를 관찰하였다. 그 결과, DBB 음원을 들으며 수면을 취했을 때, 그렇지 않은 경우에 비해 입면에 걸린 시간이 유의미하게 감소하였으며 입면에 들어가는 도중 나타나는 얕은 수면 단계의 빈도 역시 유의미하게 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 또한, HRV 역시 유의미하게 낮음을 통해 DBB가 심박수를 안정시키는 효과를 확인할 수 있었다. 위의 수면 데이터와 심전도 결과를 종합적으로 볼 때, DBB 음원이 피험자의 스트레스를 완화시킴으로써 심박수를 안정시켜 이를 통해 입면에 더 빨리 진입하게 함을 확인하였다.

해당 연구 결과를 토대로 DBB 음원이 수면의 질에 미치는 긍정적인 효과를 확인할 수 있었으며, 추후 연구에서는 건강한 인원 대상이 아닌 실제 수면 관련 질환을 가지는 환자들에게 DBB 음원을 들려주었을 때 수면 패턴의 변화를 관찰하여 DBB 음원이 실제 불면증 치료에 도움을 줄 수 있는지 확인하고자 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 LG electronics 과제의 지원을 받아 수행하였음. (Q2204181)

5.참고 문헌

[1] Y. Zhang and R. Gruber, “Can slow-wave sleep enhancement improve memory? A review of current approaches and cognitive outcomes,” *Yale J. Biol. Med.*, vol. 92, no. 1, pp. 63–80, 2019.

[2] N. Jirakittayakorn and Y. Wongsawat, “A novel insight of effects of a 3-Hz binaural beat on sleep stages during sleep,” *Front. Hum. Neurosci.*, 12, 387, 2018.

[3] Lee, M.; Song, C.B.; Shin, G.H.; Lee, S.W, “Possible Effect of Binaural Beat Combined with Autonomous Sensory Meridian Response for Inducing Sleep,” *Front. Hum. Neurosci.*, 13, 425, 2019.

[4] R. B. Berry, et al. “The AASM manual for the scoring of sleep and associated events,” *Rules, Terminol. Techn. Specifications, Amer. Acad. Sleep Med., Darien, IL, USA*, 2012

P-004

Kainic Acid를 이용한 뇌전증 동물모델에서 집속 초음파의 자극 유효성 평가

김태우[1*], 주재순[1], 박은경[4], 홍성준[1], 김태경[1,2], 손영민[1,2,3]

삼성서울병원 의공학연구센터[1]

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과[2]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과[3]

순천향대학교 의용메카트로닉스공학과[4]

Evaluation of stimulation effectiveness of focused ultrasound in animal models of epilepsy using kainic acid

Taewoo Kim[1*], Jaesoon Joo[1], Eunkyoung Park[4], Sungjun Hong[1], Taekyung Kim[1,2], 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

Department of medical and mechatronics engineering, Soonchunhyang University, Korea

*tw30.kim@sbri.co.kr

Abstract

Epilepsy is a neurological disorder characterized by recurrent seizures, which can be caused by brain injury, abnormal neural activity, genetic factors, and other factors. Treatment methods for epilepsy include pharmacological therapy, surgical therapy, and neural stimulation therapy. Recently, non-invasive brain function modulation research using low-intensity focused ultrasound (LIFU) stimulation has been actively conducted. However, effective stimulation parameters and the mechanism of action for LIFU stimulation in the treatment of epilepsy are not yet clear. In this study, we created a model of epilepsy similar to temporal lobe epilepsy by injecting kainic acid and conducted various parameter LIFU stimulation. We evaluated the effects of parameter-specific LIFU stimulation on suppressing epileptic seizures through EEG analysis and histological analysis.

1. 연구 배경

뇌전증은 재발성 발작을 특징으로 하는 뇌신경계 질환이며, 뇌손상이나 비정상적 신경활동, 유전적 요인 등에 의해 발생한다. 전세계적으로 5천만명이 넘는 사람들이 뇌전증으로 피해를 보고 있으며, 주변 사람들의 시선이나 인식이 좋지 않아 증상을 숨기게 되고, 일상적인 외출에서 두려움, 불안감, 우울감 등의 정신적 고통도 함께 겪게 된다.

뇌전증의 치료 방법으로는 약물적 요법, 수술적 요법, 신경 자극 요법 등이 있으며, 약물 내성이나 신경 기능이 밀집된 수술 부위 등의 이유로 약물적 요법이나 수술적 요법을 사용할 수 없을 때는 신경 자극 요법을 사용하여 뇌전증을 억제하는 방향으로 치료한다. 그러나 신경 자극 요법은 정확한 타겟팅의 어려움과 다수의 병변을 동시에 자극하기 어려운 단점이 있다. 이를 해결하기 위해 국내외적으로는 저강도 집속 초음파(Low-Intensity Focused Ultrasound, LIFU) 자극에 의한 비침습적 뇌 신경 기능 조절 연구가 활발하게 수행되고 있다. 그러나 LIFU 치료는 뇌전증 치료에 있어 기존 치료 방법을 대체할 만한 효용성을 아직 보여주지 못하고 있다[1-3].

본 연구에서는 실제 환자들에게 흔하게 나타나는 측두엽뇌전증(Temporal lobe epilepsy)과 유사한 증상을 보이는 뇌전증모델을 만들기 위해 KA(kainic acid)를 사용하여 뇌전증 동물모델을 만들었다. 뇌파(Electro encepalo graph, EEG)를 측정하며 rat의 ATN(Anterior Thalamic Nucleus)에 LIFU자극을 하여 자극의 유무에 따른 뇌파변화를 분석하고자 한다.

2.연구 방법

Rat(280~320g, 7~8주령)에 urethan(1.25mg/kg)을 주입하여 마취를 진행했다. Stereotaxic frame을 이용하여 rat의 머리를 고정하고 EEG 측정용 전극을 삽입하기 위해 두피를 절개해 두개골을 노출했다. 두개골의 전두부와 후측두부의 양측과 후두부 중간에 총 5개의 1mm구멍을 뚫어 전극을 삽입하고 케이블을 연결하여 뇌파를 측정하고 분석했다. Rat의 ATN에 LIFU자극을 하기위해 초음파 transducer의 중앙 부분을 두개골의 medial에서 오른쪽으로 1.5mm, bregma에서 아래쪽으로 1.4mm에 위치시켰다 [그림1]. EEG 측정 5분 후 KA(5mg/kg)를 주입하여 뇌전증을 유발시켰다. LIFU 자극 쎄기, 자극 타이밍, 자극 시간 등의 파라미터를 변화시키며 뇌전증 suppression 정도를 EEG 분석을 통해 정량적으로 평가하였다. KA 주입 후 2시간 30분 이후 sacrifice를 진행하여 rat의 brain을 sampling 하였다.

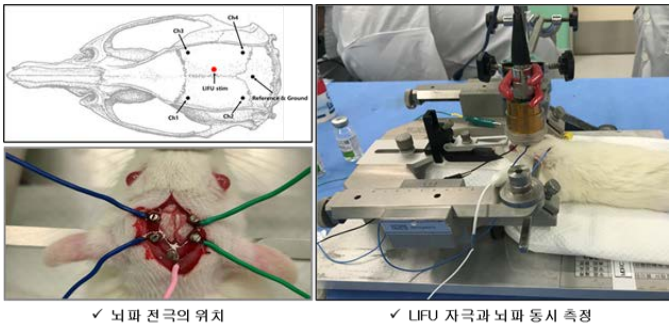


그림 1. EEG 전극 및 transducer 위치

3. 연구 결과

Urethan 마취가 되어있는 rat에서 KA를 주입하고 나서 약 20~30분 후 뇌전증 EEG 파형이 관찰되었다[그림2].

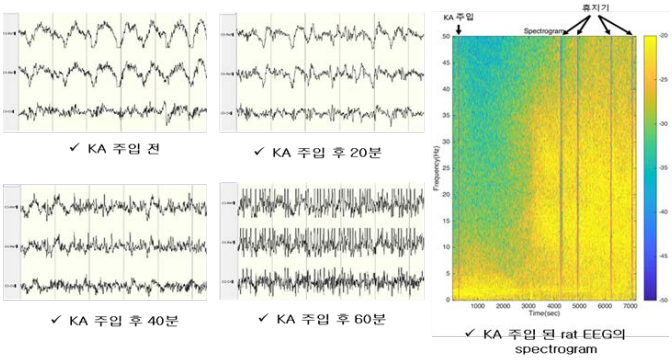


그림 3. KA주입 후 뇌파와 주파수분석 된 spectrogram

LIFU자극 시기와 LIFU자극 세기를 변화하며 뇌파데이터를 확인하였을 때 Intensity = 4.2w/cm2, ultrasound frequency = 350KHz, PRF(Pulse Repetition Frequency) = 100Khz, 주입 후 15분 뒤 자극이 seizure의 진행 양상을 가장 suppression 하는 파라미터로 확인되었다[그림3,4].

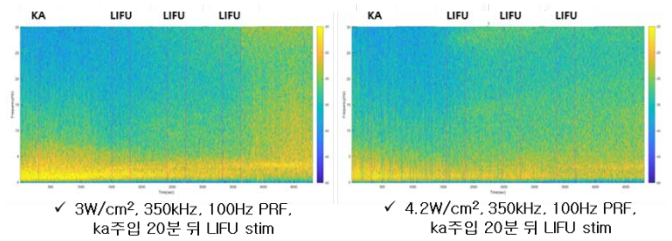


그림 4. 자극의 세기에 따른 EEG 변화

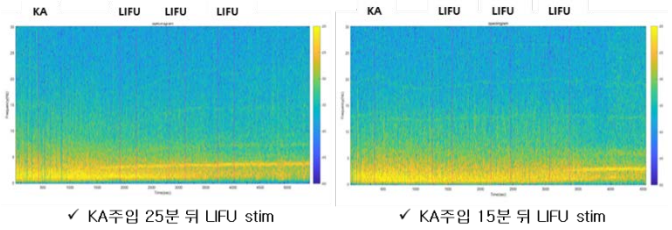


그림 5. 자극 시기에 따른 EEG 변화

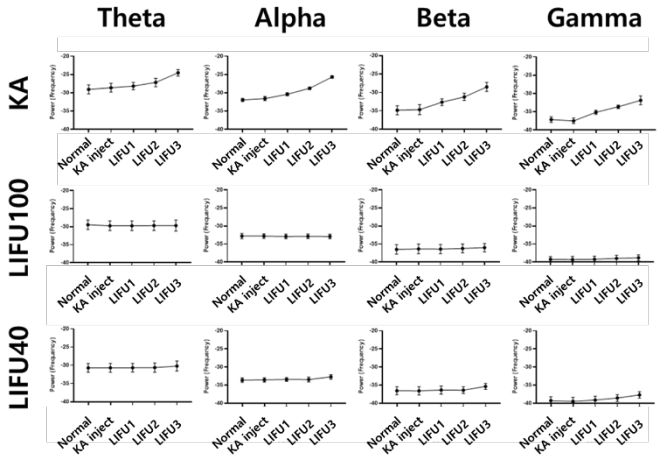


그림 6. KA주입 모델과 40, 100Hz PRF LIFU자극에 따른 EEG band별 파워 변화 비교

PRF는 40Hz, 와 100Hz의 2개의 파라미터를 비교하여 분석하였다. 각 자극 데이터의 값을 band별 자극타이밍별 EEG power값을 정량분석했을 때 beta와 gamma band에서 100Hz PRF의 파라미터가 40Hz PRF 파라미터보다 유의미한 항발작효과를 보였다[그림5].

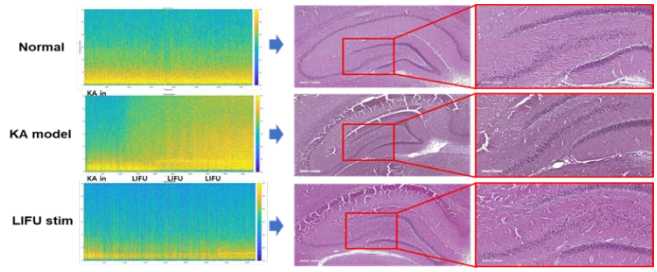


그림 2. Normal, KA model, LIFU stimulation 그룹들의 뇌파 및 조직검사 결과

Sampling한 brain의 dentate gyrus를 H&E염색하여 세포의 손상정도를 확인하였다. 세포의 손상 정도는 KA model > LIFU 자극 model > Normal 순으로 나타났다[그림6].

우리 실험에서는 실제 환자들에게 흔하게 나타나는 측두엽뇌전증과 유사한 증상을 보이는 KA를 사용하여 뇌전증 모델을 만들고, 뇌파를 측정하며 LIFU자극을 통해 효과적인 항발작효과를 보이는 파라미터를 찾아보았다. 추후 이 파라미터를 토대로 SRS(Spontaneous Recurrent Seizure) 모델에서의 LIFU자극 효과를 확인할 수 있는 환경을 구축하여 급성이 아닌 만성 뇌전증에서의 LIFU자극효과를 검증할 계획이다.

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HR21C0885).

5.참고 문헌

[1] Min, Byoung-Kyong, et al. "Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity." BMC neuroscience 12.1 (2011): 23.

[2] Lee, Wonhye, et al. "Image-guided focused ultrasound-mediated regional brain stimulation in sheep." Ultrasound in medicine & biology 42.2 (2016): 459-470.

[3] Bystritsky, Alexander, et al. "A review of low-intensity focused ultrasound pulsation." Brain stimulation 4.3 (2011): 125-136.

P-005

Pentylenetetrazol(PTZ)를 이용한 급성 발작 모델에서의 미주신경자극술(Vagus nerve stimulation,VNS)의 항발작 효과

주재순[1*], 김태우[1], 오창화[1,2], 김태경[1,2], 손동희[4], 손영민[1,2,3]

삼성서울병원 의공학연구센터[1]

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과[2]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과[3]

성균관대학교 전자전기컴퓨터공학과[4]

The anti-seizure effect of vagus nerve stimulation (VNS) in acute seizure models using pentylenetetrazol (PTZ)

Jaesoon Joo[1*], Taewoo Kim[1], Changhwoa Oh[1], Taekyung Kim[1], Donghee Son[4], 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

Department of Electrical and Computer Engineering, Sungkyunkwan University School of Medicine, Korea

*js0819.joo@sbri.co.kr

Abstract

Epilepsy is a neurological disorder characterized by recurrent seizures. The prevalence of epilepsy is about 0.5% to 1%, and about 30% of them are drug-refractory epilepsy patients who require a surgical approach to remove the seizure-inducing part of the brain to relieve symptoms. Neuromodulation therapy has been recently proposed as a new treatment option for drug-resistant epilepsy patients who are not suitable for resective surgery. However, long-term use of VNS, one of the representative neuromodulation therapies, can lead to various side effects, making it difficult to use stably over an extended period of time. In this study, we verified the anti-seizure effects of VNS using a vagus nerve stimulator fabricated on a biomimetic substrate in an animal model of acute seizures induced by PTZ.

1. 연구 배경

뇌전증은 반복적으로 발생하는 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. [1, 2]

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. [3, 4]

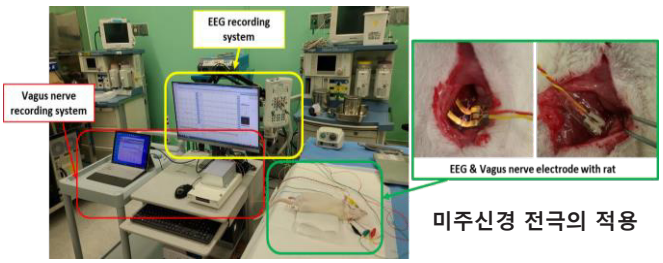
대표적인 신경자극술의 하나인 미주신경자극 술은 전세계적으로 시술되는 치료법으로 50%의 환자들에게서 치료효과를 보이며 부작용이 비교적 적은 난치성 뇌전증 치료법으로 알려져 있다. 하지만 현재 VNS에 주로 사용되는 제품은 금속소재 기반의 전극을 사용하여 전극과 생체조직과의 탄성계수(modulus)의 차이로 이물감과 염증과 섬유증이 발생하여 전기자극 효율이 감소될 뿐만 아니라, 신경 및 미세혈관을 압박하여 신경괴사까지 초래할 수 있다. 또한 낮은 인성으로 코팅이 쉽게 벗겨져 전극이 노출될 위험이 있다.

본 연구에서는 생체조직과 유사한 특성을 갖는 자가치유 신축성 기판 및 전극을 사용하여 새로운 형태의 전자약을 적용하고, 최적의 자극 파라미터를 선정하였으며, 뇌전증 유발 rat에 대하여 잘작 증상과 뇌파의 변화 패턴을 VNS 전후로 기록, 분석하고 뇌조직에 대한 조직병리학적 분석을 통하여 전극에 대한 항발작 효과를 검증하였다.

2.연구 방법

7~8주령 수컷 SD rat(180~250g)에 Urethane 1.25g/kg로 주입하여 마취 후 stereotaxic frame을 이용해 rat의 두개골에 EEG 측정을 위한 전극을 먼저 삽입한 후 목 부분을 절개하여 vagus nerve 신호 측정 및 자극용 전극을 삽입한다.

각각의 전극에 대한 측정 기기를 세팅하고 두 측정장비 간의 노이즈를 없애기 위해 장비 간의 ground를 통일한다.



EEG 및 미주신경 신호 계측 시스템

미주신경 전극의 적용

Figure 1 뇌파 및 미주신경 신호 동시측정 플랫폼 구축

PTZ 100mg/kg를 복강 주입한 후 EEG의 변화 양상을 확인하여 뇌전증 모델을 제작하고 다양한 VNS 파라미터를 이용한 자극을 인가한 후 자극 전후의 EEG 파형을 확인하여 자극에 의한 발작 뇌파의 변화를 분석한다.

VNS를 인가한 rat는 PTZ 주입 2시간 후 뇌조직을 샘플링 하여 조직병리학적 분석을 진행한다

3. 연구 결과

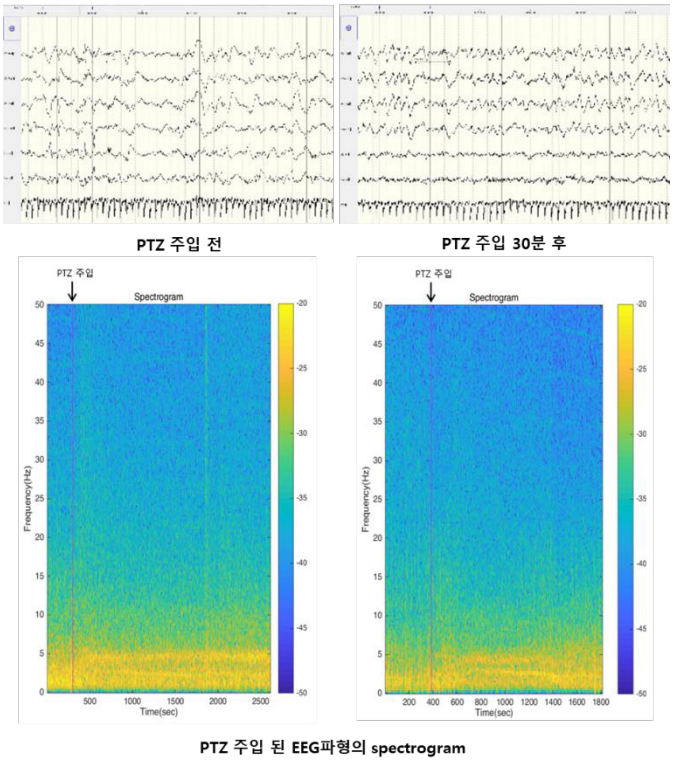


Figure 2 PTZ 주입 전 후의 뇌파와 spectrogram 분석

PTZ 복강 주입 후 5분 이내 뇌전증 특유의 강한 5Hz의 뇌파를 확인하였으며 뇌파신호를 시간-주파수 분석을 하여 안정상태와 급성 발작 모델에서의 신호변화를 확인하였다.

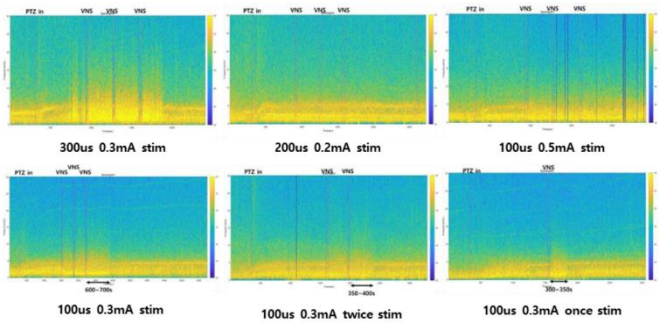


Figure 3 VNS 파라미터별 EEG spectrogram

제작된 PTZ 발작 모델에 0.1mA~3mA의 자극 세기와 100~500us의 pulse width를 1~3회까지 테스트한 후 VNS 전후의 뇌파 데이터 변화와 side effect를 고려하여 최정적으로 amplitude 0.3~0.5mA, pulse width 100us, frequency 30Hz를 최적의 자극 파라미터로 선정하였다.

Rat brain의 hippocampus에 대한 조직병리학적 분석을 통해 normal 그룹에 비해 PTZ으로 발작을 유도한 그룹에서는 발작에 의한 손상으로 인해 수축한 뇌세포를 관찰하였고 수축 및 괴사하여 전체적인 세포의 수가 감소함을 확인하였다. 반면에 발작을 유발한 후 VNS를 인가한 그룹의 뇌조직에서는 해당부위에서의 뇌세포의 수축이 감소하고 발작유도 그룹에

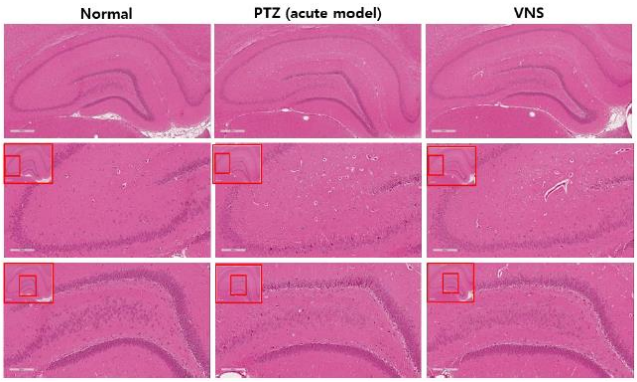


Figure 4 Rat brain의 hippocampus H&E staining

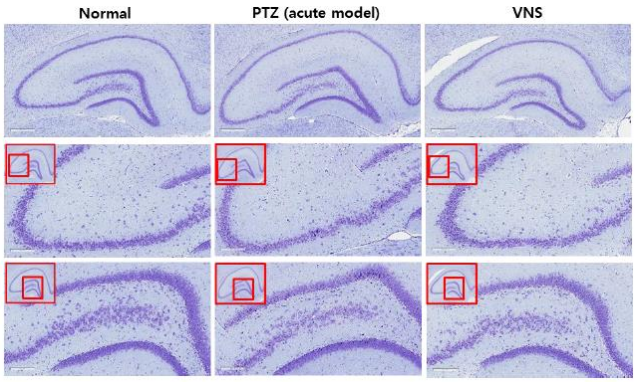


Figure 5 Rat brain의 hippocampus nissl staining

비해 뇌세포의 감소가 줄어드는 것을 확인하여 VNS에 의해 뇌파뿐만 아니라 조직학적으로도 뇌조직의 손상을 감소시킬 수 있음을 확인하였다.

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HR21C0885).

5.참고 문헌

[1] P. Kwan and M. J. Brodie, ``Refractory epilepsy: Mechanisms and solutions," Expert Rev. Neurotherapeutics, vol. 6, no. 3, pp. 397-406, Mar. 2006.

[2] J. D. Rolston, H. Deng, D. D.Wang, D. J. Englot, and E. F. Chang, ``Multi-ple subpial transections for medically refractory epilepsy: A disaggregated review of patient-level data," Neurosurgery, vol. 82, no. 5, pp. 613-620, May 2018.

[3] M. Kobayashi and A. Pascual-Leone, ``Transcranial magnetic stimulation in neurology," Lancet Neurol., vol. 2, no. 3, pp. 145-156, 2003.

[4] T. Wagner, A. Valero-Cabre, and A. Pascual-Leone, ``Noninvasive human brain stimulation," Annu. Rev. Biomed. Eng., vol. 9, pp. 527-565, Aug. 2007.

P-006

기억 과제 결과를 예측할 수 있는 뉴로바이오마커 발굴

이형탁[1,2], 전소연[3], 김준식[4], 정천기[5,6], 황한정[1,2*]

고려대학교 전자및정보공학과[1]

고려대학교 인공지능 스마트융합기술 융합전공[2]

서울대학교 의학연구원 신경과학연구소[3]

서울대학교 기초과학연구원[4]

서울대학교 뇌인지과학과[5]

서울대학교병원 신경외과[6]

Neurobiomaker Discovery for Predicting the Results of a Memory Task

Hyung-Tak Lee[1,2], Soyeon Jun[3], June Sic Kim[4], Chun Kee Chung[5,6], Han-Jeong Hwang[1,2*]

Department of Electronics and Information Engineering, Korea University, Korea[1]

Interdisciplinary Graduate Program for Artificial Intelligence Smart Convergence Technology, Korea University, Korea[2]

Neuroscience Research Institute, Seoul National University Medical Research Center, Korea[3]

Research Institute of Basic Sciences, Seoul National University, Korea[4]

Department of Brain and Cognitive Science, Seoul National University, Korea[5]

Department of Neurosurgery, Seoul National University Hospital, Korea[6]

*hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

The aim of this study is to develop neurobiomarkers that predict the results of a memory task using intracranial electroencephalography (iEEG) data measured while seven epilepsy patients performed a memory task. Power spectral density (PSD) and brain connectivity features were extracted from eight frequency bands and they were used for correlation analysis with the behavior accuracies of the patients. The PSD and phase locking value (PLV) of mid gamma band (50 – 100 Hz) showed statistically significant correlations with the behavior accuracies, respectively, confirming that the results of a memory task could be predicted using iEEG measured in the encoding session of the memory task.

1. 연구 배경

기존의 뇌신경신호 기반의 선행연구들은 시청각 자극이나 간단한 운동 및 연산 과제를 수행하는 동안에 유발된 뇌신경신호를 분석에 사용해왔다. 최근에는 치매, 알츠하이머와 같은 퇴행성 뇌 질환 및 뇌 발달에 관한 관심이 증대됨에 따라, 기억이나 추론과 같은 복잡한 과제를 수행하는 동안에 유도되는 뇌신경신호를 이용한 기억형성과 관련된 뇌기전을 탐색하는 연구들이 보고되고 있다[1-2].

기억 과제 관련 연구들은 주로 외과적 수술을 동반하는 침습적 뇌파 측정 방식을 사용하며, 입체전도(Stereoelectroencephalography: sEEG), 뇌피질전도(electrocorticography: ECoG)와 같은 두개강내 뇌파(intracranial electroencephalography: iEEG)를 통해 기억이 형성되는 동안 발생하는 뇌의 활동을 확인하였다.

그러나, 대부분의 연구는 과제로 주어진 단어를 암기하는 동안에 측정된 iEEG 데이터를 이용하여 기억 과제 성공 유무에 따른 특정 주파수 파워 또는 뇌연결성 차이만을 확인하였을 뿐[3-4], 행동 정확도(behavior accuracy)와 같은 행동지표와 뇌파 패턴 차이를 함께 고려한 연구는 부족하다.

따라서, 본 연구에서는 기억 과제를 수행하는 동안에 기억과 관련 있다고 알려진 해마 주변에서 측정한 iEEG 데이터를 이용하여 행동 정확도와 뇌파 패턴 차이 간의 상관관계를 확인하고, 행동지표를 고려한 기억 관련 바이오마커를 발굴을 목표로 한다.

2. 연구 방법

총 7명의 뇌전증 환자가 본 연구에 참여하였으며 치료를 목적으로 삽입된 발작파 시작(seizure onset) 부위 주변과 기억과 관련되어 있다고 알려진 해마 주변에 삽입된 전극들을 통해 iEEG 데이터를 수집하였다. 해당 실험은 서울대학교병원의 생명윤리위원회의 심의 승인(H-1407-115-596)을 받아 연구윤리를 준수하며 진행되었으며 피험자들은 사전에 실험에 대한 정보를 전달받고 서면 동의서를 제출하였다.

환자들은 부호화 과정(encoding session), 인출 과정(retrieval session)으로 이루어진 기억 과제를 수행하였다. 부호화 과정은 단어당 4초씩 총 60개의 단어가 환자에게 제시되었고 최대한 많이 암기하도록 지시하였다. 인출 과정에서는 단어당 3.5초씩 총 90개의 단어가 제시되었으며 90개의 단어 중 60개는 부호화 과정동안 암기한 단어이고 30개의 단어는 완전히 새로운 단어였다. 환자는 인출 과정 동안 부호화 과정 동안의 기억을 기반으로 제시되는 단어에 대한 암기 여부에 따라 버튼을 누르도록 지시받았다.

본 연구에서는 기억이 형성되는 시점인 부호화 과정을 분석에 사용하였다. 부호화 과정동안 측정된 iEEG 신호는 데이터 계산량 감소를 위해 1600Hz에서 400Hz로 다운샘플링(down-sampling) 하였으며 1 – 150 Hz 주파수 대역으로 대역통과필터를 적용되었다. 분석을 위해 단어

제시 시점을 기준으로 0 – 3 초 구간으로 분할하였으며 3 – 4 초 구간은 몸 움직임으로 인한 잡음(artifact)으로 인해 분석에서 제외하였다. 추출된 데이터는 인출 과정에서의 응답에 따라 정확하게 암기를 성공한 경우는 정답 시행으로 구분되었고 암기에 실패하거나 확신하지 못한 경우는 오답 시행으로 구분되었으며 환자 7명의 행동 정확도는 77.1 ± 5.2 %였다.

추출된 데이터는 바이오마커 개발을 위해 1 – 150 Hz 주파수 대역을 8개의 주파수 대역으로 나누었다. 사용한 주파수 대역은 델타(delta, 1 – 4 Hz), 세타(theta, 4 – 8 Hz), 알파(alpha, 8 – 13 Hz), 베타(beta, 13 – 30 Hz), 전체 감마(full gamma, 30 – 150 Hz), 낮은 감마(low gamma, 30 – 50 Hz), 중간 감마(mid gamma, 50 – 100 Hz), 높은 감마(high gamma, 100 – 150 Hz)이다.

이후, 각 주파수 대역별로 전력 스펙트럼 밀도(power spectral density: PSD)와 뇌 연결성(brain connectivity) 특징인 위상 동기화 지수(phase locking value: PLV), 위상 지연 지수(phase lag index: PLI), 일관성(coherence: Coh), 허수부 일관성(imagery part of coherence: iCoh)을 추출하였으며 정답 시행과 오답 시행으로 나누어 차이를 계산하였다[5].

추출된 특징들과 환자들의 행동 정확도을 기반으로 상관관계분석(correlation analysis)을 수행하여 통계적 유의성을 확인하였고 기억 과제 결과를 예측할 수 있는 뉴로바이오마커를 발굴하였다.

3. 연구 결과

표 1은 주파수 대역별 특징과 행동 정확도 간의 상관계수를 나타낸다. PSD의 경우 전체 감마, 낮은 감마, 높은 감마 대역에서 통계적으로 유의미하게 높은 음의 상관관계를 보였으며 PLV는 낮은 감마에서 통계적으로 유의미하게 높은 양의 상관관계를 보이는 것을 확인하였다(그림 1).

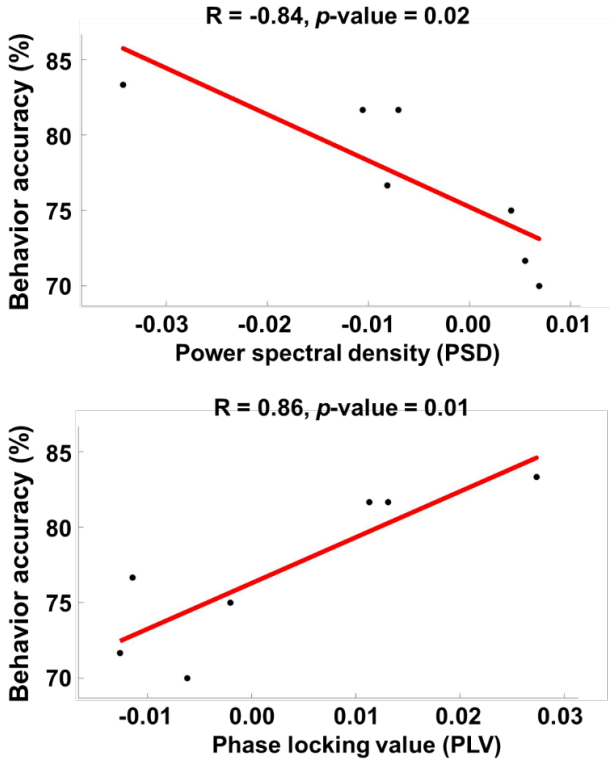


그림 1. Low gamma에서의 상관관계분석 결과 그래프

표 1. 주파수 대역별 특징과 행동 정확도 간의 상관계수표 (*p < 0.05).

주파수 대역	PSD	PLV	PLI	Coh	iCoh
델타	0.25	-0.22	0.33	-0.48	0.56
세타	0.42	0.46	0.27	0.32	0.11
알파	-0.17	-0.56	-0.44	0.53	-0.38
베타	-0.11	0.63	-0.58	0.53	-0.46
전체 감마	**-0.87***	0.00	0.22	-0.41	-0.50
낮은 감마	**-0.84***	**0.86***	0.18	0.36	-0.40
중간 감마	-0.21	0.39	0.20	0.26	-0.44
높은 감마	**-0.85***	-0.41	0.44	0.15	-0.43

본 연구 결과를 통해 감마 대역에서의 PSD와 PLV가 기억 과제 결과를 예측할 수 있는 뉴로바이오마커로 사용될 수 있음을 확인하였다. 후속 연구에서는 PLV로부터 추출 가능한 뇌 네트워크 특징을 추출하여 뇌 영역 간의 상호작용을 확인하여 PSD, PLV, 뇌 네트워크 특징을 기반으로 기억 형성의 뇌기전을 해석할 수 있는 새로운 앙상블 뉴로바이오마커를 발굴할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2021년도 정부(과기정통부)의 재원으로 한국연구재단 바이오·의료기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2021M3E5D2A01019547).

5.참고 문헌

[1] Harrison, Stephenie A., and Frank Tong. "Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas." *Nature*, vol. 458.7238, pp. 632-635, 2009.

[2] D'Esposito, Mark, and Bradley R. Postle. "The cognitive neuroscience of working memory." *Annual review of psychology*, vol. 66 pp. 115-142, 2015.

[3] E. Noh, K. Liao, M. V. Mollison, T. Curran, and V. R. D. Sa, “Single-trial EEG analysis predicts memory retrieval and reveals source-dependent differences.” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 12, pp. 258, 2018.

[4] Kerrén, Casper, et al. "An optimal oscillatory phase for pattern reactivation during memory retrieval." *Current Biology*, vol. 28.21, pp. 3383-3392, 2018.

[5] Rubinov, Mikail, and Olaf Sporns. "Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations." *Neuroimage*, vol. 52.3, pp. 1059-1069, 2010.

P-007

fNIRS 신호의 다중 클래스 분류 정확도 개선을 위한 채널 가중치 방법

김희경[1,3*], 장아송[1,3], Zephaniah V Phillips[2], 백승호[2,4], 이승현[3,†], 김법민[1,3,†]

고려대학교 보건과학대학 바이오의공학과[1]

고려대학교 글로벌헬스텍연구소[2]

고려대학교 정밀보건과학융합전공[3]

주식회사 클리엔[4]

Channel weighting method for enhancing multi-class classification of fNIRS signal

Hee kyong Kim[1,3*], Ah song Jang[1,3], Zephaniah V Phillips[2], Seung-Ho Paik[2,4], Seung Hyun Lee[3,†], and Beop-min Kim[1,3,†]

School of Biomedical Engineering, College of Health Science, Korea University, Korea[1]

Global Health Technology Research Center, College of Health Science, Korea University, Korea[2]

Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Korea[3]

KLIEN Inc., Seoul Biohub, Korea[4]

*2022020951@korea.ac.kr

Abstract

Deep learning methods have emerged as state-of-art classification algorithms for computer vision. However, the application of these methods in motor imagery-based brain-computer interfaces (BCI) to enhance classification performance remains limited. In this study, we proposed a channel weighting method to improve classification accuracy. By giving weights in each channel, it is able to specify channel of interest, which could lead to channel selection method. Specifying channel can as a result of experimenting with the proposed method, it was confirmed that the classification accuracy increased about 13.4% by emphasizing the data of useful channels.

1. Background

Real-time classification accuracy is the most important factor in brain-computer interface (BCI) systems. In recent BCI studies, various approaches have been explored to improve the performance and speed of classifiers [1,2]. Gulraiz, Asma, et al. introduced a channel selection method to improve the robustness of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based BCI, resulting in higher classification accuracy [1]. Additionally, Li, Rihui, et al. introduced a multi-modal fNIRS-EEG system, which is known to improve temporal resolution compared to single-modal fNIRS system [2]. However, single-modal BCI methods have been practical use due to their easy-to-use. In this context, Nazeer, Hammad, et al. proposed a method of specifying a channel of interest (COI) instead of a region of interest (ROI), which has shown to yield higher classification accuracy [3]. In order to reflect the COI more appropriately, it is necessary to set a weight in each channel.

In this study, we proposed a method to improve classifier performance by assigning weights to channels in ROI based on dominance. Weighted channels can reduce the classification interference effect of channels containing many unwanted signals that affect classification accuracy.

2. Methods

2.1 Dataset

38 participants (20 male and 18 female, mean age: 27.86±6.61) were recruited for the study. All subjects reported no problems in performing motor-related tasks. The dataset used in this study involved the task of "Imagining the ball squeezing." Participants held the balls in each hand and were asked to remain comfortable without any movement. In the task periods, they were instructed to imagine squeezing the ball with right or left hand, when the visual stimulation is given. Each task was held 5 times, in randomized order. Figure 1 shows the experimental setup in this study. All the procedures and methods were progressed after Korea University Institutional Review Board's approval. (KUIRB-2022-0251-02)

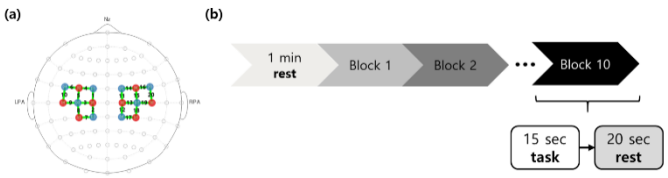


Figure 1. Experimental setup (a) Channel configuration (b) Experiment protocol.

2.2 Channel weighting

The block diagram of this study is illustrated in Figure 2. In this study, two classification processes were applied. Both processes utilized Long Short-Term Memory (LSTM) model. The primary classification process was used to calculate the weights of channels, while the secondary classification process was used to classify each state. Prior to classification, the fNIRS data was preprocessed using a bandpass filter to reduce the effect of noise.

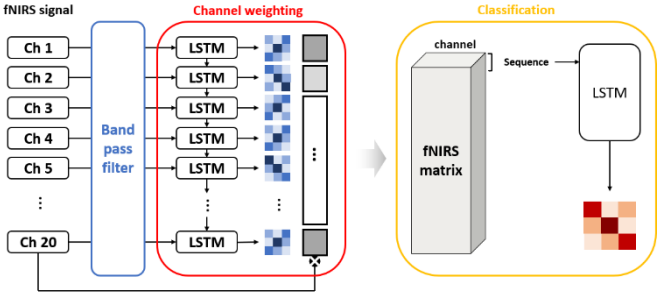


Figure 2. Block diagram of overall method.

Figure 3 shows the channel weighting method. The size of input for the primary classifier is 1 second. After applying the

bandpass filter to all signals, the channel weighting method comes on process. Filtered signals are splitted into channels, and the signal for each channel becomes an input for the primary classifier. The classification accuracy is derived in each channel, resulting in extraction of classification accuracies. Accuracy for each channel is then normalized to a

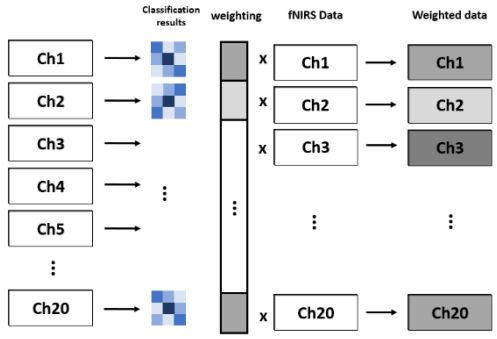


Figure 3. Channel weighting method.

value between 0 and 1. The weighted data is generated by multiplying the weight by fNIRS data. Weighted data is fed as input to the secondary LSTM model for classification.

2.3 Classification

The classification process (secondary process) is carried out utilizing the weighted dataset derived by the primary LSTM process as the input for classification.

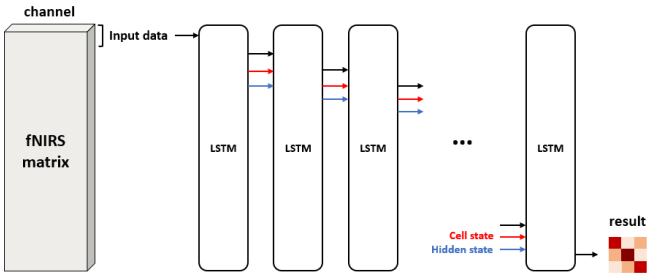


Figure 4. Secondary classification method.

Figure 4 shows the secondary classifier utilized for the classification of each state, employing a total of ten LSTM cells. Each cell reflects cell state and hidden state for the next LSTM cell. The output is obtained from the last LSTM model.

3. Results

We compared two sets of results to evaluate the performance of the proposed method: One without channel weightings, and the other from the channel-weighted dataset. The fNIRS matrix was constructed with channel weight in the direction of connecting oxy-hemoglobin and deoxy-hemoglobin, respectively. The two fNIRS datasets input values in sequence

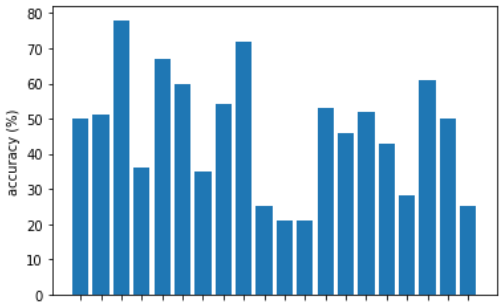


Figure 5. Classification accuracies of channels.

units in the direction of the row.

The result indicates that channel 3, 5, 9, 11, and 20 shows higher accuracy than others (figure 5). Channels that performed high accuracy in the left hemisphere were located in Brodmann areas 4, 5, and 42, which is the primary somatosensory, premotor, and primary motor area. Channels in right hemisphere, which showed dominance were positioned in Brodmann areas 5, 6, 41, and 44, which is the premotor, and Broca area. The results indicate that it is able to discriminate right and left by imagination due to activation in motor-related

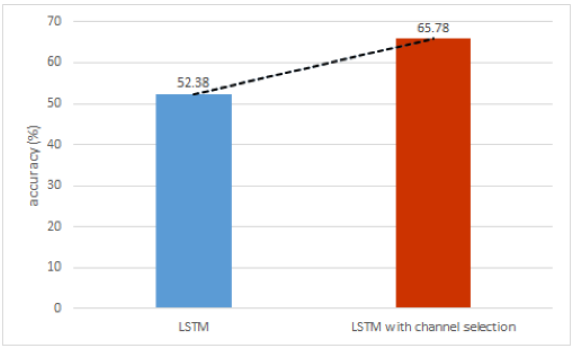


Figure 6. Classification accuracy.

cortices.

Figure 6 shows classification accuracy of two classifiers. When the fNIRS dataset without weighting was utilized as the input of the LSTM, the accuracy was 52.38%. In contrast, when the fNIRS dataset with channel selection was used, the accuracy increased to 65.78%. These results suggest that channel weighting method has the potential to enhance the performance of the classifier in the BCI system, leading to improved classification accuracy.

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) (Project Number: KMDF-RS-2022-00140478) and by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government (NRF-2022R1I1A1A01063958).

5. References

[1] Gulraiz, Asma, et al. "LASSO homotopy-based sparse representation classification for fNIRS-BCI." Sensors 22.7 (2022): 2575.

[2] Li, Rihui, et al. "Enhancing performance of a hybrid EEG-fNIRS system using channel selection and early temporal features." Frontiers in human neuroscience 11 (2017): 462.

[3] Nazeer, Hammad, et al. "Enhancing classification performance of fNIRS-BCI by identifying cortically active channels using the z-score method." Sensors 20.23 (2020): 6995.

P-008

수용전념치료 후 강박장애 환자의 자발적 뇌 활동성 변화와 강박증상 감소 사이의 연관성 : 휴지기 기능적 자기공명영상 연구

김승호[1], 이상원[2], 차현실[3], 황문정[4], 이승재[5], 장용민[1,6]

경북대학교 의용생체공학과

칠곡경북대학교병원 정신건강의학과

경북대학교 의공학연구소

GE헬스케어

경북대학교 의과대학 정신건강의학교실

경북대학교 의과대학 분자의학교실

Association between the alteration of spontaneous brain activity and symptom reduction in patients with obsessive-compulsive disorder after acceptance and commitment therapy: a resting-state fMRI study

Seungho Kim[1], Sang Won Lee[2], Hyunsil Cha[3], Moon Jung Hwang[4], Seung Jae Lee[5], and Yongmin Chang[1,6,7]

Department of Medical & Biological Engineering, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea

Department of Psychiatry, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Republic of Korea

Institute of Biomedical Engineering Research, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea

MR applications and workflow, GE healthcare, Seoul, Republic of Korea

Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea

Department of Molecular Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea

Abstract

Acceptance and commitment therapy (ACT) has emerged as a new treatment option for obsessive-compulsive disorder (OCD). However, neural mechanisms of the effect of ACT for OCD are still unclear. Therefore, we aimed to investigate the alteration of resting-state functional connectivity (FC) and its relationship with the change of OC symptoms and cognitive fusion between pre- and post-treatment. The OCD patients showed significant improvement in scores of the YBOCS, OCI, and CFQ after ACT. The FC in the posterior cingulate cortex (PCC), middle temporal gyrus (MTG), precuneus and lingual gyrus (LG), which are parts of posterior-DMN (pDMN), was increased after ACT. The changes of FC in right-side PCC and left-side LG were negatively correlated with the change of OCI-obsessing score, and the increase of FC in right-side MTG was negatively correlated with the decrease in YBOCS and CFQ score. This study demonstrated that improvement in cognitive fusion and OC symptoms, especially obses-sion may relate to the increase of FC in pDMN, a self-referential processing network,2 suggesting that the alteration of neuronal activity in pDMN may be important neural markers of the effect of ACT for OCD.

1. 연구 배경

수용전념치료 (ACT)는 강박장애에 있어 새로운 치료 옵션으로 부상해왔습니다 [1]. 그러나 강박장애에 대한 ACT의 효과에 대한 신경 메커니즘은 아직 명확하지 않습니다. 따라서 우리는 휴지기 상태에서의 기능적 자기공명영상 기법을 이용하여 기능적 뇌신경망의 연결성 변화를 조사했습니다. 또한 기능적 연결성 변화와 강박장애증상의 변화 및 치료 전과 후 사이의 인지 융합 사이의 관계를 조사하는 것을 목표로 했습니다.

2. 연구 방법

21명의 강박장애 환자 (OCD) 가 이 연구를 위해 모집되었습니다. 그리고 OC증상을 측정하기 위해 YBOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale)와 OCI (Obsessive-Compulsive Inventory) 점수를 측정하였습니다. 또한 인지융합을 반영하는 CFQ (Cognitive Fusion Questionaire) 점수를 측정했습니다. 기능적 자기공명영상은 치료 전과 후 2번에 걸쳐, 3T GE MRI scanner를 사용하여 EPI sequence (TE=30ms, TR=2000ms)로 획득되었습니다. 치료 전과 후에서 기능적 연결성을 측정하기 위해 G1-fast-ICA와 GICA3-back-projection을 이용한 독립성분분석을 진행했습니다. 치료 전과 후의 기능적 연결성 차이는 paired t-test를 사용하여 결정되었습니다.

3. 연구 결과

강박장애 환자는 ACT 후 YBOCS와 OCI 및 CFQ 점수에서 유의미한 개선을 보였습니다 [그림 1]. 후방 디폴트모드 네트워크 (pDMN)의 일부인 후방대상피질 (PCC), 중측두회 (MTG), 쐐기앞소엽 (precuneus), 설회 (lingual gyrus)에서의 기능적 연결성은 치료 후 유의미하게 증가하였습니다 (cluster-size $p<0.05$, FDR-corrected, voxel peak $p<0.001$) [그림 2].

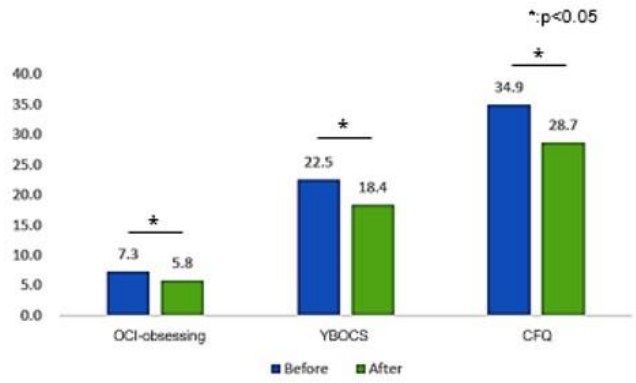


그림 1. 수용전념치료 후 강박증상 및 인지융합 개선

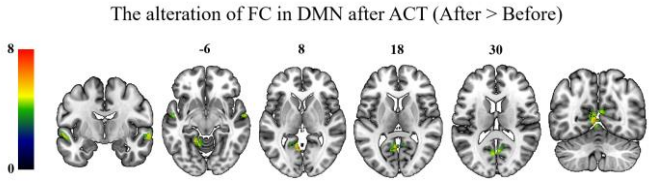


그림 2. 수용전념치료 후 후방 DMN의 기능적 연결성 변화

오른쪽 PCC와 왼쪽 lingual gyrus의 연결성 변화는 OCI 집착 점수의 변화와 음의 상관관계를 보였고, 오른쪽 MTG의 연결성 증가는 YBOCS와 CFQ의 감소와 음의 상관관계를 보였습니다 [그림3].

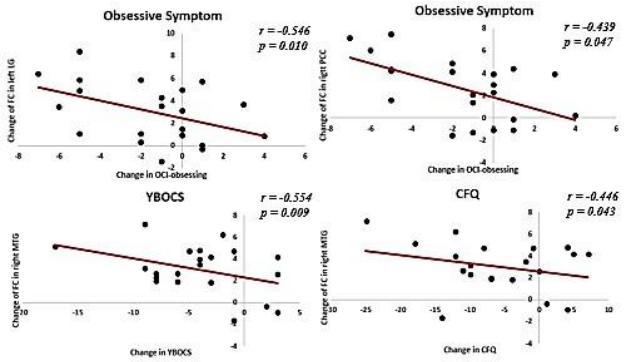


그림 3. 후방 DMN의 연결성 변화와 강박증상 및 인지융합 점수의 변화 사이의 상관관계

이 연구는 인지 융합 및 OC증상, 특히 강박증상이 자기 참조 처리에 관여하는 pDMN의 기능적 연결성 증가와 관련이 있을 수 있음을 보여주었습니다 [2]. 따라서 pDMN에서의 신경 활동의 변화는 강박장애에 대한 ACT 효과의 중요한 신경 마커일 수 있습니다.

4. Acknowledgements

본 연구는 경북대학교병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았습니다 (2018-04-029).

5.참고 문헌

[1]. Bluett, Ellen J., et al. "Acceptance and commitment therapy for anxiety and OCD spectrum disorders: An empirical review." Journal of anxiety disorders 28.6 (2014): 612-624.

[2]. Northoff, Georg, et al. "Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self." Neuroimage 31.1 (2006): 440-457.

P-009

체질량지수와 대뇌 피질 미세구조 사이의 연관성

박윤서[1], 김채연[1], 남궁종영[1], 박영준[2], 박보용[1,3*]

인하대학교 데이터사이언스학과[1]

인하대학교 컴퓨터공학과[2]

기초과학연구원 뇌과학이미징연구단[3]

Association between the body mass index and cortical microstructure

Yunseo Park[1], Chae Yeon Kim[1], Jong Young Namgung[1], Yeong Jun Park[2], Bo-yong Park[1,3*]

Department of Data Science, Inha University, Incheon, Republic of Korea[1]

Department of Computer Engineering, Inha University, Incheon, Republic of Korea[2]

Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science, Suwon, Republic of Korea[3]

*boyong.park@inha.ac.kr

Abstract

Variations in body mass index (BMI) is associated with changes in cortical morphology of the brain; however, how the BMI is related to the altered brain microstructure has not been fully investigated. In this study, we systematically investigated the associations between cortical layer-specific microstructural profiles and inter-individual variations in BMI using 302 healthy young adults. After calculating the microstructural sensitive proxy based on the T1- and T2-weighted ratio, we constructed microstructural profile covariance via linear correlations of cortical depth-wise intensity profiles between different brain regions. We then estimated low-dimensional eigenvectors of the microstructural profiles, and associated the eigenvectors with BMI. We observed significant associations in the limbic and sensory regions. These associations were further related to the geodesic distance along the cortical surface. Our findings may provide evidence of underlying cortical microstructure associated with BMI.

1. 연구 배경

비만은 높은 체질량지수(body mass index; BMI ≥ 30)로 정의되며 [1], 제2형 당뇨병, 심혈관 질환 등의 발병률을 증가시키는 만성질환이다 [2]. 비만을 뇌의 관점에서 이해하기 위해 이전 연구들은 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging; MRI)을 이용하였으며, 체질량지수의 변화가 뇌 구조의 변화와 관련이 있음을 확인하였다[3]. 하지만, 체질량지수에 따른 뇌의 형태학적 구조의 변화 대한 연구는 다수 수행되었으나 대뇌피질 내 미세구조가 변화하는 양상에 관해서는 알려진 바가 적다. 최근 연구에서는 자기공명영상을 이용하여 뇌 미세구조를 측정할 수 있는 Microstructure Profile Covariance (MPC) 라는 기법이 소개되었다[4]. 이는 대뇌 피질을 여러 층으로 구분하여 그 밝깃값의 분포를 정량화하는 방법으로써 뇌 영역 간의 미세구조 유사성을 측정할 수 있게 해준다. 본 연구에서는 MPC 기법을 활용하여 체질량지수와 대뇌 피질 미세구조 간의 연관성을 알아보고자 한다.

2. 연구 방법

Human Connectome Project (HCP) 데이터 베이스에서 제공하는 총 1,206명의 참가자 중 유전적으로 관련이 있거나(쌍둥이), 정신 질환의 가족력이 있는 사람, 약물을 섭취한 사람, T1강조, T2강조 영상을 촬영하지 않은 대상을 제외하여 302명의 피험자(평균 ± 표준 편차(SD) 연령 = 28.3 ± 4.0세, 51.7% 여성)를 연구에 이용하였다. 영상 데이터는 HCP의 minimal preprocessing pipelines을 사용하여 전처리되었다 [6]. 전처리 된 T1- and T2- 강조 영상의 비율을 기반으로 한 유사 미세구조 영상을 계산하였고, Schaefer 아틀라스를 기반으로 300개의 뇌 영역을 구분하였다 [7]. 14개의 층으로 구분된 대뇌 피질을 따라 밝깃값을 추출하고, 각 영역 간의 상관관계를 계산하여 MPC 행렬을 만들었다. 뇌 미세구조의 특징을 저차원 공간에서 정의하기 위해 BrainSpace에 탑재된 비선형 차원축소 기법인 diffusion map embedding 알고리즘을 MPC 행렬에 적용하여 저차원 뇌 미세구조 고유벡터를 계산하였다 [8]. 다변량 분석을 통해 미세구조 고유벡터(피험자 수 × 뇌 영역 수 × 고유벡터 수)와 체질량지수(피험자 수 × 1) 사이의 연관성을 파악하였다. 이때, 연령과 성별을 제어했다. 각 영역에 대해 Hotelling's T^2 통계량을 추정하였으며, 유의성은 스핀 회전 기법을 통해 검정하고 false discovery rate를 이용하여 다중검정을 보정하였다. 해당 연관성 정도는 대뇌 피질 측지선 거리와 비교하였다 [9].

3. 연구 결과

미세구조 고유벡터 2개가 MPC 데이터의 약 70%를 설명하였다. 42.2%를 설명한 첫번째 고유벡터는 primary sensory/motor 영역에서 transmodal and limbic 영역으로 뻗어나가는 양상을 보였고, 28%를 설명한 두번째 고유벡터는 anterior-posterior 축을 나타내었다. (그림 1)

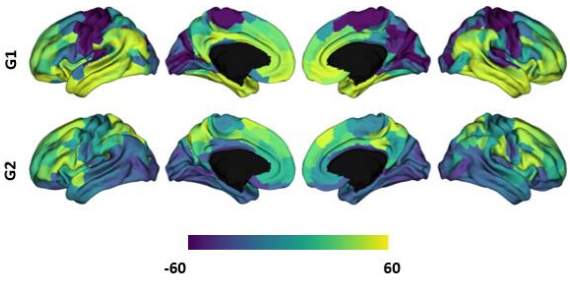


그림 1. 추정된 2개의 대뇌 미세구조 고유벡터.

체질량지수와 고유벡터의 연관 분석을 통해 limbic, visual, dorsal attention 영역에서 유의한 연관성이 나타난다는 것을 확인하였다(그림 2). Limbic 영역은 감정, 행동, 동기부여, 기억, 후각 역할을 하고, visual 은 시각, dorsal attention 은 주의력과 관련되어 있다고 알려져 있다. 이전 연구들에서 체질량지수가 부정적인 감정[10], 시각 능력[11], 주의력[12]과 연관이 있다는 결과가 본 연구 결과를 뒷받침한다.

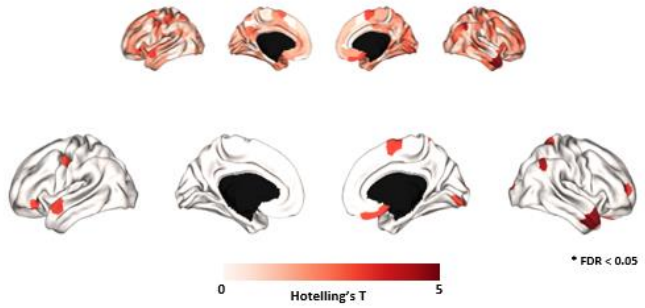


그림 2. 체질량지수와 미세구조 고유벡터 간의 연관성. 위 그림은 전체 뇌 영역에 대한 통계량을 나타내고, 아래 그림은 유의성을 통과한 영역에 대한 통계량을 보여준다.

이러한 체질량지수와 미세구조 간의 연관성이 피질의 어떠한 특성과 관련이 있는지 확인하기 위해, 그 연관성 정도와 측지선 거리 간의 상관관계를 살펴보았다. 유의한 양의 상관관계(r = 0.17, $p_{spin\text{-}FDR}$ = 0.02)를 확인할 수 있었으며(그림 3), 이는 체질량지수에 따른 미세구조의 변화가 대뇌 피질의 형태학적 특징과 연관이 있다는 것을 시사한다.

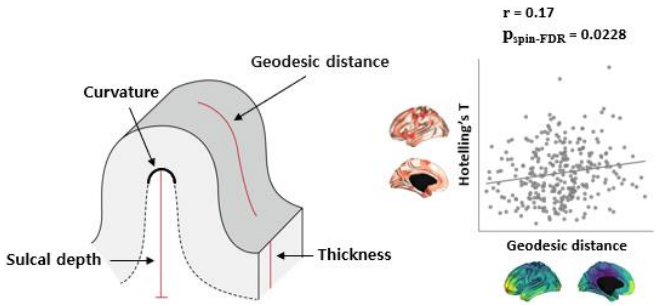


그림 3. 체질량지수-미세구조 간의 연관성 정도와 측지선 거리 사이의 관계

본 연구는 향후 체질량지수에 따른 뇌 미세구조의 변화를 확인하는 연구에 도움이 될 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF-2021R1F1A1052303; NRF-2022R1A5A7033499), Institute for Information and Communications Technology Planning and Evaluation (IITP) funded by the Korea Government (MSIT) (No. 2022-0-00448, Deep Total Recall: Continual Learning for Human-Like Recall of Artificial Neural Networks; No. RS-2022-00155915, Artificial Intelligence Convergence Innovation Human Resources Development (Inha University); No. 2021-0-02068, Artificial Intelligence Innovation Hub), and Institute for Basic Science (IBS-R015-D1).

5.참고 문헌

[1] V. S. Malik, W. C. Willett, and F. B. Hu, “Global obesity: Trends, risk factors and policy implications,” *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 9, no. 1. pp. 13–27, Jan. 2013. doi: 10.1038/nrendo.2012.199.

[2] World Health Organization. Obesity and overweight. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (2021)

[3] N. Medic *et al.*, “Increased body mass index is associated with specific regional alterations in brain structure,” *Int J Obes*, vol. 40, no. 7, pp. 1177–1182, Jul. 2016, doi: 10.1038/ijo.2016.42.

[4] C. Paquola *et al.*, “Microstructural and functional gradients are increasingly dissociated in transmodal cortices,” *PLoS Biol*, vol. 17, no. 5, May 2019, doi: 10.1371/journal.pbio.3000284.

[5] 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, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041.

[6] M. F. Glasser *et al.*, “The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 105–124, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.127.

[7] A. Schaefer *et al.*, “Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI,” *Cerebral Cortex*, vol. 28, no. 9, pp. 3095–3114, Sep. 2018, doi: 10.1093/cercor/bhx179.

[8] BrainSpace: a toolbox for the analysis of macroscale gradients in neuroimaging and connectomics datasets

[9] A. F. Alexander-Bloch *et al.*, “On testing for spatial correspondence between maps of human brain structure and function,” *Neuroimage*, vol. 178, pp. 540–551,Sep.2018,doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.070.

[10] B.-y. Park, J. Hong, and H. Park, "Neuroimaging biomarkers to associate obesity and negative emotions", ***Scientific Reports***, 7:7664, Aug. 2017. doi:10.1038/s41598-017-08272-8

[11] V. Poghosyan et al., “Spatiotemporal profile of altered neural reactivity to food images in obesity: Reward system is altered automatically and predicts efficacy of weight loss intervention,” Front Neurosci, vol. 17, Feb. 2023, doi: 10.3389/fnins.2023.948063.

[12] Cortese, S., Moreira-Maia, C.R., St Fleur, D., Morcillo-Penalver, C., Rohde, L.A., Faraone, S.V., 2016. Association between ADHD and obesity: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Psychiatr. 173 (1), 34–43.

[13] X. Prats-Soteras *et al.*, “Inflammatory agents partially explain associations between cortical thickness, surface area, and body mass in adolescents and young adulthood,” *Int J Obes*, vol. 44, no. 7, pp. 1487–1496, 2020, doi: 10.1038/s41366-020-0582-y.

P-010

안정상태시각유발전위를 통한 경두개교류자극법의 효과 검증

김정희[1], 김상수[1], 김도원[1,2,3*]

전남대학교 바이오메디컬공학협동과정[1]

전남대학교 의공학과[2]

전남대학교 헬스케어메디컬공학부[3]

tACS modulates neural activity at a specific frequency in SSVEP

Jeonghee 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

Transcranial electrical stimulation (tES) has gained considerable attention as a non-invasive method for regulating brain activity. Although transcranial direct current stimulation (tDCS) has been shown to modulate activity in the visual cortex, the effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) require further investigation. In this study, we examined the effects of tACS stimulation of a specific frequency by observing the changes in steady-state visual evoked potential (SSVEP). The results showed that tACS can effectively modulate neural activity at specific frequencies in the visual cortex. Moreover, individually optimizing the frequency for each subject further improved SSVEP responses. These findings highlight the potential of tACS to modulate brain activity for specific ranges of frequencies and emphasize the importance of selecting the appropriate frequency when using tACS. Further research is needed to investigate how to select the appropriate frequency when applying tACS for different purposes.

1. 연구 배경

경두개전기자극(transcranial electrical stimulation, tES)은 비침습적인 방법으로 두피에 2 mA 이하의 미세한 전류를 인가하여 뇌신경활동을 조절하는 기술을 뜻한다. 이 방법은 두피 위에 위치한 전극을 통해 뇌 표면에 특정한 주파수의 교류자극을 제공하는 경두개교류자극(transcranial alternating current stimulation, tACS)과 직류자극을 제공하는 경두개직류자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)으로 분류된다.

경두개교류자극은 경두개직류자극에 비하여 특정 주파수를 가진 교류신호를 이용하여 뇌신경활동을 조절할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 특히, 10 Hz 경두개교류자극을 이용하여 인지능력 향상[1], 만성통증 치료[2] 및 신경성 난청 치료[3]와 같은 긍정적인 효과들이 보고되고 있다.

하지만, 경두개교류자극은 경두개직류자극에 비하여 비교적 최근에 제안된 방법으로 뇌신경활동 조절에 대한 임상적인 근거 및 뇌에 가해지는 변화에 대한 근거는 아직 충분하지 않다. 이전 연구에 따르면, 연구대상자에게 경두개직류자극을 후두엽에 인가한 경우 신호 대 잡음비(signal-to-noise, SNR)이 증가한 것을 보고한 결과가 있으나[4] 교류자극에 의한 뇌신경신호 조절 효과를 입증하기 위해서는 인가되는 자극의 주파수에 대한 뇌신경신호 변화에 대한 확인이 필요하다.

안정상태시각유발전위(steady-state visual evoked potential, SSVEP)는 연구대상자가 특정 주파수로 점멸하는 시각 자극을 응시할 때 시각 피질이 위치한 후두엽 영역에서 응시한 시각 자극과 동일한 주파수 성분을 가지는 뇌파 특징을 뜻한다. 이러한 SSVEP 신호를 이용하면 경두개교류자극에 의한 뇌신경활동 조절 효과를 조사할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 특정 주파수의 경두개교류자극이 해당 주파수의 뇌신경신호를 어떻게 변화시키는지 SSVEP를 통하여 확인해보고자 한다.

2.연구 방법

2.1 연구대상자

본 연구는 총 24명(남 19, 여 5)의 신체 건강한 일반인을 대상으로 수행되었으며, 실험 참가자의 평균 나이는 22.70 ± 2.10세였다. 모든 연구대상자는 실험 혹은 뇌파에 영향을 줄 수 있는 신경 질환이 없는 건강한 연구대상자들로 모집되었으며, 모두 정상 혹은 정상 교정시력을 가지고 있었다.

2.2 실험 방법

본 연구에서는 연구대상자에게 모니터(주사율: 240Hz)를 통해 시각 자극을 제시하였으며 모든 연구대상자들은 모니터에서 60 cm 떨어진 의자에 앉아 실험이 진행되었다. 가장 먼저 연구대상자는 눈을 뜬 상태와 감은 상태에서 안정상태 뇌파를 각각 5분간 측정하였다.

이후에 연구대상자별 단일주파수 SSVEP 자극에 대한 반응을 측정하기 위하여 총 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 제시하였으며 각각의 자극은 5초간 10번씩 제시되었다. 자극 간 간격(inter-stimulus interval, ISI)는 2초로 설정되었고, 모든 자극은 무작위로 제시되었다.

단일주파수 시각 자극 응시 실험에서 SNR이 낮은 주파수를 선정해 연구대상자에게 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.

경두개교류자극으로 인한 단일주파수 자극의 변화를 확인하기 위해 경두개교류자극를 20분인가하였으며, 자극 전후의 단일주파수자극 실험을 통하여 SSVEP의 변화를 관찰하였다[그림 1].

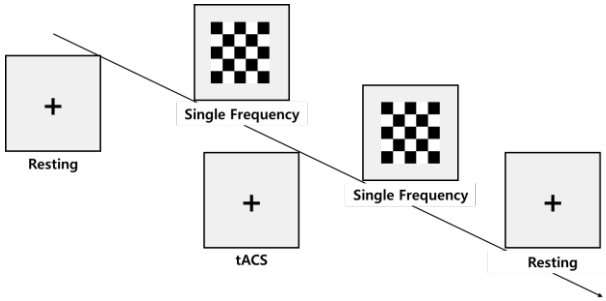


그림 1. 실험절차에 대한 모식도

2.3 뇌파 측정 및 분석

연구대상자의 뇌파 신호 측정과 경두개교류자극 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. 측정된 뇌파는 common average reference와 baseline correction을 수행한 후 1-50 Hz 대역통과 필터를 적용하였다. SSVEP 분석에는 후두엽에 위치한 총 3개의 전극(O1, O2, Oz)의 데이터만 사용되었다.전처리가 완료된 데이터는 시각 자극의 주파수별 absolute power와 SNR을 계산하였으며, 경두개교류자극 전후의 수치를 통계적으로 비교하였다.

3. 연구 결과

3.1 경두개교류자극 인가 전후 단일 주파수 시각 자극

[그림 2]는 실험에 참가한 피험자가 경두개교류자극 전후로 보이는 SSVEP 반응을 보여주고 있다. 해당 실험 참가자는 10 Hz의 경두개교류자극을 인가 받았으며, 경두개교류자극 이후 10 Hz peak의 향상을 관찰 할 수 있다.

3.2 통계 결과

[그림 3]는 모든 실험 참가자의 경두개교류자극 인가 전후로 자극 주파수와 비자극 주파수 power 및 SNR 평균 수치를 나타낸다. 경두개교류자극을 인가 받은 단일 주파수 시각 자극의 경우 경두개교류자극 인가 전후의 power와 SNR에서 모두 유의미한 향상을 보였으며, 경두개교류자극을 인가 받지 않은 단일 주파수 시각의 SNR과 power에서는 유의미한 차이를 확인할 수 없었다.

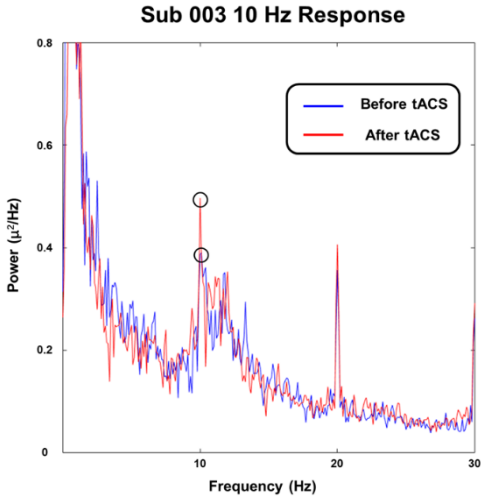


그림 2. 10 Hz의 경두개교류자극을 인가 받은 실험 참가자의 자극 전후의 SSVEP 반응 주파수 스펙트럼.

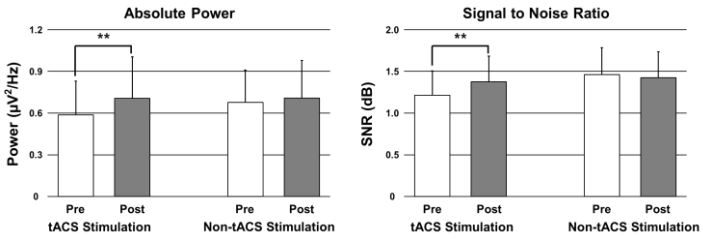


그림 2. 모든 실험 참가자의 경두개교류자극을 인가한 자극과 인가하지 않은 자극의 단일 주파수 시각 자극의 응시 실험의 Power 및 SNR 수치, Pre는 경두개교류자극 인가 전, Post는 경두개교류자극 인가 후를 나타냄

4. 연구 고찰

본 연구에서는 연구대상자별로 반응이 낮은 주파수에만 경두개교류자극을 인가함으로써 SSVEP 반응이 향상되는 것을 확인하였다. 모든 연구대상자에게 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 경두개교류자극을 인가할 때 자극된 주파수와 관련된 신경 활동을 특정하게 변조할 수 있기 때문에, 자극 주파수 선정의 중요함을 나타낸다. 따라서, 다양한 목적에 경두개교류자극을 적용할 때 적절한 자극 주파수를 선택하는 방법을 추가로 연구하는 것이 필요하다.

5. Acknowledgements

본 연구는 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 신진연구 사업 (NRF-2019R1C1C1006561)과 전남대학교 연구자역량고도화사업 연구비(과제번호: 2023-0807-01) 지원으로 수행되었음.

6.참고 문헌

[1] Zaehle, Tino, et al. "Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence." BMC neuroscience 12 (2011): 1-11.

[2] O'Connell, Neil E., et al. "Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis." European journal of

physical and rehabilitation medicine 47.2 (2011): 309-326.
[3] Vanneste, Sven, Felipe Fregni, and Dirk De Ridder. "Head-to-head comparison of transcranial random noise stimulation, transcranial AC stimulation, and transcranial DC stimulation for tinnitus." Frontiers in psychiatry 4 (2013): 158.
[4] 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).

P-011

생성적 적대 신경망을 이용한 자폐환자군의 뇌 미세구조 차이

박영준[1], 장유림[2], 박보용[3,4*]

인하대학교 컴퓨터공학과[1]

경희대학교 전자공학과[2]

인하대학교 데이터사이언스학과[3]

기초과학연구원 뇌과학이미징연구단[4]

Differences in brain microstructure in individuals with autism using generative adversarial network

Yeong Jun Park[1], Yurim Jang[2], Bo-yong Park[3,4*]

Department of Computer Engineering, Inha University, Incheon, Republic of Korea[1]

Department of Electronic Engineering, Kyung Hee Unversity, Yongin, Republic of Korea[2]

Department of Data Science, Inha Unversity, Incheon, Republic of Korea[3]

Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science, Suwon, Republic of Korea[4]

*boyong.park@inha.ac.kr

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a common neurodevelopmental condition related to structural and functional brain alterations. However, how the cortical microstructure of the brain is altered in individuals with ASD has not been investigated. In this study, we synthesize T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) from T1-weighted MRI using a generative adversarial network, and calculated pseudo-microstructure image using the ratio between the T1- and T2-weighting. Utilizing dimensionality reduction techniques, we estimated microstructural gradients, low-dimensional representations of the cortical microstructure, and compared them between ASD and neurotypical controls after adjusting for age, sex, and site. We observed significant between-group differences in primary sensory, insular, and temporal cortices. Our study may provide insights for understanding cortical microstructural information of ASD.

1. 연구 배경

자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder, ASD)는 사회적 상호작용, 언어적 및 비언어적 의사 소통에 장애가 있는 뇌 발달질환이다. 자폐는 주로 아동에서 유전적, 면역학적, 신경과학적 등의 복합적인 원인 때문에 발생한다 [1]. 자폐는 뇌의 구조적, 기능적 연결이 정상인과 다른 양상을 보인다고 알려져 있으며, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 이용하여 많은 연구가 수행되어 왔다 [2]. 자폐 환자군에서 뇌의 형태학적 변화나 기능적 활성화가 다르다는 것은 다수 밝혀졌으나, 대뇌 피질 내 미세구조의 형태가 어떻게 변화하는지에 관한 연구는 체계적으로 수행되지 않았다. 대뇌 피질의 미세구조는 T1 강조 영상과 T2 강조 영상의 비율을 이용하여 계산할 수 있다 [3], [4]. 하지만 자폐 환자군에서 T1과 T2 강조 영상을 모두 획득하는 것이 매우 어렵기 때문에 우리는 기 학습된 생성적 적대 신경망(generative adversarial network, GAN)을 이용하여 T1 강조 영상으로부터 T2 강조 영상을 합성하고 미세구조 영상을 계산하였다 [5]. 본 연구에서는 합성된 미세구조 영상을 이용하여, 정상군과 자폐환자군 간 뇌 미세구조의 차이를 밝혀 내고자 한다.

2.연구 방법

본 연구의 전반적인 개요는 그림 1에 표현되었다. 데이터는 Autism Brain Imaging Data Exchange initiative I (ABIDE-I; https://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide) 데이터베이스의 정상군 545명(평균±표준편차 나이 = 17.1 ± 7.7; 17.4% 여성)과 자폐환자군 498명(평균±표준편차 나이 = 17.0 ± 8.5; 12.4% 여성)의 T1 강조 영상을 이용하였다 [6]. 영상 데이터는 micapipe를 통해 전처리 되었다 [7].

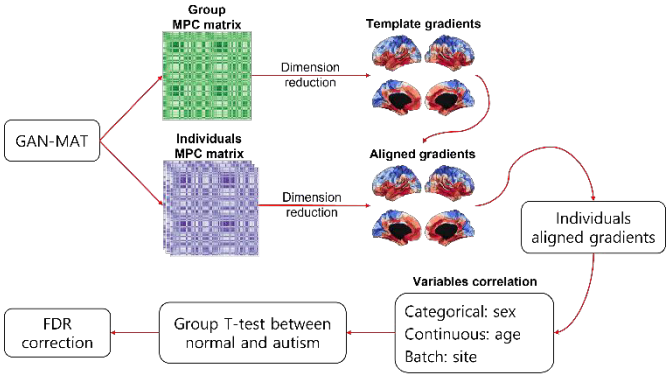


그림 1. 연구 모식도. 생성모델(GAN-MAT)을 이용하여 T1 강조 영상으로부터 T2 강조 영상을 합성하고, 미세구조 영상을 계산한 뒤 미세구조 프로파일 공분산 행렬을 구축한다. 개인별 미세구조 고유벡터는 집단 템플릿에 정렬되었고, 공분산을 보정한 뒤 정상군과 자폐환자군 사이의 집단 비교가 수행되었다.

우리는 기 개발한 생성 모델(Generative Adversarial Network-based Microstructural Profile Covariance Analysis Toolbox; GAN-MAT)을 사용하여 T1 강조 영상으로부터 T2 강조 영상을 합성하였고 [5], 합성된 미세구조 영상으로부터 피질 계층에 따라 미세구조 밝깃값을 정량화하였다. 이후 Schaefer-300 atlas를 사용하여 정의된[8] 서로 다른 뇌 영역 사이의 미세구조 강도의 유사성을 계산하여 미세구조 프로파일 공분산 행렬(microstructural profile covariance,

MPC)을 얻었다 [9]. 뇌 미세구조 정보를 효율적으로 측정하기 위해 비선형 차원축소 기법을 이용하여, 하나의 미세구조 고유벡터를 생성하였다 [9]–[11]. 우선, 집단을 대표하는 미세구조 고유벡터 템플릿을 평균 미세구조 프로파일 공분산 행렬로부터 계산하고, 개인의 미세구조 고유벡터를 집단 템플릿에 정렬하였다 [10]. Combat harmonization 기법을 사용하여 개별 미세구조 고유벡터에서 나이, 성별, 기관 변수를 보정한 후[12], 독립표본 t검정을 이용하여 정상군과 자폐환자군 사이의 차이를 확인하였다. 여러 영역에 대한 다중검정은 false discovery rate (FDR) 기법을 이용하여 보정하였다 [13].

3. 연구 결과

계산된 미세구조 고유벡터는 sensory-fugal 양상을 보였으며, 이는 기존에 알려진 고유벡터의 형태와 비슷하다 [9] (그림 2).

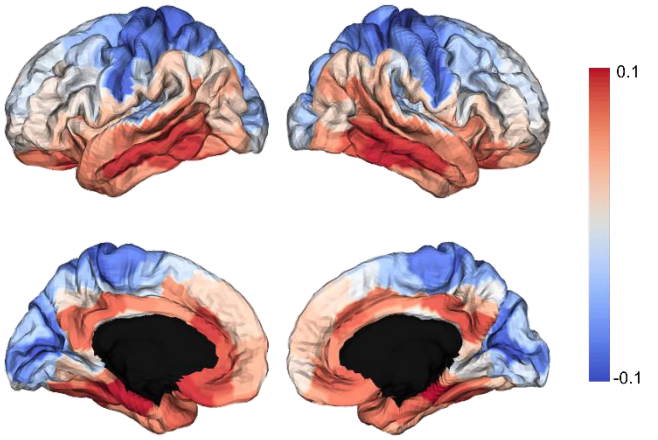


그림 2. 합성된 미세구조 영상으로부터 계산된 미세구조 고유벡터

미세구조 고유벡터는 주요 청각 및 시각 영역, 인슐라, 측두엽 영역에서 유의한 집단 간 차이를 보였다(그림 3). 특히, 자폐 환자군이 주요 감각 영역에서 미세구조 고유벡터의 값이 증가하고, 인슐라와 측두엽에서는 감소하는 경향을 보였다. 이는 자폐가 감각 및 고차원 인지 기능을 담당하는 영역에서의 미세구조 변화와 연관이 있다는 사실을 보여준다.

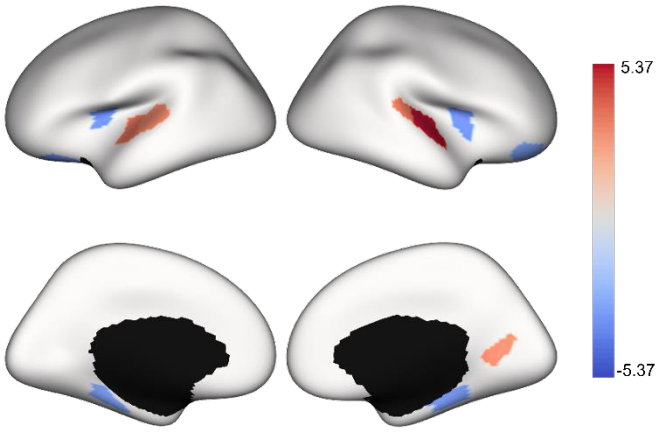


그림 3. 정상군과 자폐환자군 간 미세구조 고유벡터의 유의한 차이를 보이는 영역

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF-2021R1F1A1052303; NRF-2022R1A5A7033499), Institute for Information and Communications Technology Planning and Evaluation (IITP) funded by the Korea Government (MSIT) (No. 2022-0-00448, Deep Total Recall: Continual Learning for Human-Like Recall of Artificial Neural Networks; No. RS-2022-00155915, Artificial Intelligence Convergence Innovation Human Resources Development (Inha University); No. 2021-0-02068, Artificial Intelligence Innovation Hub), and Institute for Basic Science (IBS-R015-D1).

5.참고 문헌

[1] C. Ecker, S. Y. Bookheimer, and D. G. M. Murphy, "Neuroimaging in autism spectrum disorder: Brain structure and function across the lifespan," *The Lancet Neurology*, vol. 14, no. 11. Lancet Publishing Group, pp. 1121–1134, Nov. 01, 2015. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00050-2.

[2] E. Anagnostou and M. J. Taylor, "Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: What have we learned and where we go from here," *Molecular Autism*, vol. 2, no. 1. 2011. doi: 10.1186/2040-2392-2-4.

[3] M. F. Glasser, M. S. Goyal, T. M. Preuss, M. E. Raichle, and D. C. Van Essen, "Trends and properties of human cerebral cortex: Correlations with cortical myelin content," *NeuroImage*, vol. 93. Academic Press Inc., pp. 165–175, Jun. 01, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.060.

[4] 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, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2180-11.2011.

[5] Y. Jun Park *et al.*, "GAN-MAT: Generative Adversarial Network-based Microstructural Profile Covariance Analysis Toolbox", doi: 10.1101/2023.04.20.537642.

[6] A. Di Martino *et al.*, "The autism brain imaging data exchange: Towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism," *Mol Psychiatry*, vol. 19, no. 6, pp. 659–667, 2014, doi: 10.1038/mp.2013.78.

[7] R. R. Cruces *et al.*, "Micapipe: A pipeline for multimodal neuroimaging and connectome analysis," *Neuroimage*, vol. 263, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119612.

[8] A. Schaefer *et al.*, "Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI," *Cerebral Cortex*, vol. 28, no. 9, pp. 3095–3114, Sep. 2018, doi: 10.1093/cercor/bhx179.

[9] C. Paquola *et al.*, "Microstructural and functional gradients are increasingly dissociated in transmodal cortices," *PLoS Biol*, vol. 17, no. 5, May 2019, doi: 10.1371/journal.pbio.3000284.

[10] R. Vos de Wael *et al.*, "BrainSpace: a toolbox for the analysis of macroscale gradients in neuroimaging and connectomics datasets," *Commun Biol*, vol. 3, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1038/s42003-020-0794-7.

[11] R. R. Coifman and S. Lafon, "Diffusion maps," *Appl Comput Harmon Anal*, vol. 21, no. 1, pp. 5–30, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.acha.2006.04.006.

[12] J. P. Fortin *et al.*, "Harmonization of multi-site diffusion tensor imaging data," *Neuroimage*, vol. 161, pp. 149–170, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.08.047.

[13] Y. Benjamini and Y. Hochberg, "Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing," 1995.

P-012

양측 전피막 절제 후 나타나는 치료저항성 강박장애 환자들의 뇌신경신호 변화

최정우[1*], 장진구[2], 김세주[3,4], 김찬형[3,4], 장진우[5], 김도원[1,6]

전남대학교 의공학과[1], 한양대학교 명지병원 정신건강의학과[2]

연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소[3], 연세대학교 의과대학 정신과학교실[4]

연세대학교 의과대학 신경외과학교실[5], 전남대학교 바이오메디컬공학협동과정[6]

Evaluation of changes in neural oscillation after bilateral capsulotomy in treatment refractory obsessive-compulsive disorder using magnetoencephalogram

Joung-Woo Choi[1*], Jhin-Goo Chang[2], Se Joo Kim[3,4], Chan-Hyung Kim[3,4], Jin Woo Chang[5], and Do-Won Kim[1,6]

Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea [1]

Department of Psychiatry, Myoungji Hospital, Hanyang University College of Medicine, Korea[2]

Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Korea[3]

Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Korea[4]

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Korea[5]

Interdisciplinary Program of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea[6]

chris523018@gmail.com

Abstract

Bilateral thermal capsulotomy with magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS-capsulotomy) is a promising treatment option for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). Herein, we investigated the effects of bilateral thermal capsulotomy with MRgFUS on neural oscillations in treatment-refractory OCD patients. Eight patients underwent resting-state MEG with repeated recordings before and 1 and 6 months after MRgFUS-capsulotomy, and the oscillatory power and phase coherence over the entire cortical sensor area were measured. After MRgFUS-capsulotomy, the high beta band power in the fronto-central and temporal areas decreased at 1 month and remained stable for 6 months. Cortical connectivity of the high beta band gradually decreased over the entire cortical area during the following 6 months. At 1 month, improvement in anxiety and depression symptoms was significantly correlated with changes in high beta band power in both the frontotemporal and temporal areas. The treatment effect of MRgFUS-capsulotomy may be attributed to the cortical high beta band. Our results provide an advanced understanding of the neural mechanisms underlying MRgFUS-capsulotomy and other neuromodulatory interventions for treatment-refractory OCD.

1. 연구 배경

강박증은 특정 생각이나 장면 혹은 충동이 반복적으로 본인의 의지와 상관없이 떠올라 불안을 느끼고, 그 불안을 없애기 위한 일정한 행동을 반복하는 증세를 보이는 정신질환이다[1]. 일상생활에 지장이 없는 가벼운 강박증세는 삶의 질을 저하시키지는 않으나, 이러한 증세들이 일상생활에 지장이 될 정도로 지속되거나 반복되면 삶의 질이 현저하게 떨어지며, 대인기피, 우울증, 불안장애와 동반될 수 있다. 강박증은 증세에 따라 행동치료 및 세레토닌 재흡수 억제제를 포함한 약물의 치료가 동반되나, 일부 피험자의 경우는 위 치료 방법에 증세가 호전되지 않는 치료 저항성을 보인다.

선행 연구들에서는 치료저항성 강박장애 환자들의 fronto-striatal circuit의 internal capsule을 절제하여 증세가 강박증세를 완화할 수 있는 것으로 보고하고 있어 약물을 이용한 치료가 어려운 경우 뇌 수술을 통한 증상의 완화를 고려해볼 수 있다. 하지만 두개골을 절개하여 internal capsule을 절제하는 만큼 출혈이나 감염 및 영구적인 뇌손상을 야기할 수 있어 모든 치료저항성 환자들에게 권유할 수 있는 방법은 아니다.

고집적 자기 공명 영상 유도하 초음파 수술(Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery, MRgFUS)은 두개골을 여는 과정 없이 외부에서 초음파를 집적하여 뇌의 특정 영역을 소각할 수 있는 비침습적인 수술방법이다[2]. 외부에서 초음파를 특정 영역에 집적하여 조직을 제거하는 방법을 사용하므로, 수술로 인한 출혈, 감염 혹은 뇌 손상을 최소한으로 줄일 수 있어 최근 뇌수술 뿐만 아니라 다양한 부위의 종양을 비침습적으로 제거하는데 사용하고 있다. MRgFUS는 자기공명영상을 이용하여 실시간으로 목표 조직을 확인하고 그 효과를 실시간으로 관찰하면서 시술 할 수 있어 정확한 시술이 가능한 장점이 있다.

본 연구진의 사전연구[2]에서 일반적인 약물에 대해 저항성을 보이는 강박증 환자 8명(여자 3명)에 대해 MRgFUS를 통하여 속섬유막앞다리를 소각하는 시술을 수행한 결과, 모든 환자에게 강박증세, 불안, 우울의 증상 심각도가 호전되는 결과를 보였다. 본 연구에서는 MRgFUS를 이용하여 강박 증세와 연관이 알려져 있는 fronto-striatal pathway의 속섬유막앞다리를 제거하였을 때 시술 전후로 나타내는 뇌의 연결성 변화를 뇌자도를 통해 관찰하고, 신경생리학적인 변화를 통하여 증상의 호전을 설명해보고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구는 MRgFUS를 통하여 속섬유막앞다리를 소각한

피험자 8명(여자 3명)의 뇌자도 신호를 분석하였다. 뇌자도 신호는 2분 간격으로 눈을 감았다 뜨는 것을 3회 반복하는 동안 측정하였다. 뇌자도는 한국표준과학연구원에서 개발한 장비로 총 152 채널에서 뇌자도를 측정할 수 있도록 설계 되었으나, 2개의 채널의 이상으로 총 150개의 채널에서 뇌자도를 측정하였다. 뇌자도 신호의 샘플링 주파수는 1000 Hz로 설정 되었으며, 자기장을 차폐할 수 있는 차폐실 내부에서 측정 되었다. 측정은 시술 전과 시술 후 1달과 6달 이후에 동일한 방법으로 측정하였다.

강박 증상의 변화와 함께 우울/불안 증상의 변화를 확인하기 위하여 시술 전 측정할 수 있는 HAM-A와 HAM-D를 뇌자도와 동일하게 시술 전과 1달 및 6달 이후에 평가하였다.

측정된 뇌자도는 눈을 감은 상태의 신호만을 추출하여 분석에 사용하였으며, 수작업으로 잡파 등을 분석에서 제거한 이후, 4 초 단위의 epoch으로 분리하였다. 이 중 25개의 epoch를 랜덤하게 선정하고 FFT를 통한 주파수 분석을 수행하여 전후의 주파수 power의 변화를 계산하였다. 이후 강박증상의 증세와 연관이 있는것으로 알려진 beta대역에 대하여 absolute와 relative power를 계산하였다. 각 채널의 absolute 및 relative power는 좌우 반구의 frontal, parietal, temporal, occipital 영역에 따라 평균하였다. 뇌 연결성의 경우, 위의 주파수 대역 별 신호를 추출하여 phase coherence를 모든 채널쌍에 대해서 계산하였다.

각 시점과 영역, 좌우 반구에 대한 power 차이를 검정하기 위하여 다변량분석분석을 사용하였으며, 연결성 쌍은 각 연결쌍 마다 Bonferroni correction으로 보정하여 유의미한 연결쌍을 표시하였다.

3. 연구 결과

MRgFUS 시술 이전과 시술 이후 1달, 6달의 power를 영역별로 비교해 본 결과, 시점, 좌우반구, 영역에 대한 주효과는 발견되지 않았지만 ($p>0.05$), 시간*반구*영역*주파수에서 유의미한 결합 효과를 도출하였다 ($p=0.009$). 사후 분석을 통해 각 주파수, 반구, 영역을 고정하고 시점별로 power를 비교해본 결과, high-beta의 power에서 유의미한 차이를 발견 할 수 있었으며, 좌반구의 경우 frontal, parietal 영역에서 시술 이후의 relative high-beta power가 시술 후에 감소하는 것을 확인 할 수 있었다 ($p < 0.05$). 우반구의 경우에는 parietal($p<0.01$), temporal($p<0.05$) 영역의 경우도 마찬가지로 시술 이후의 high-beta가 감소하였으며 frontal의 경우 시술 전에 비하여 6개월 이후에서만 유의미한 감소를 발견하였다 ($p=0.043$).

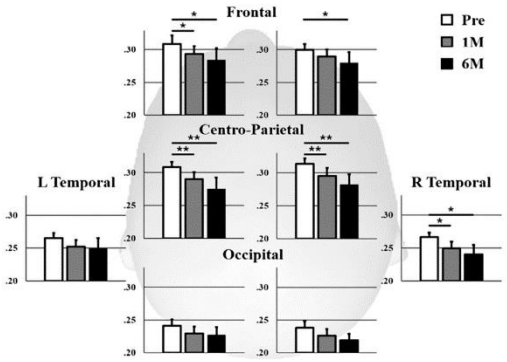


그림 1. 영역별 시술 전 후의 high-beta파의 relative power 변화

뇌자도 신호의 high-beta power가 감소함에 따라 high-beta의 연결성은 시술 전에 비하여 시술 이후의 연결성이 낮아졌음을 확인 할 수 있었으며, 대다수의 연결성 감소는 후두엽간, 그리고 우측전두엽 지역에 국소적으로 확인되었다. (그림 1).

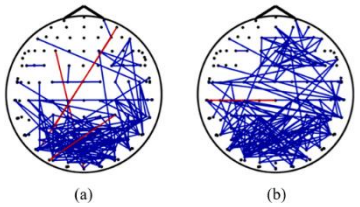


그림 2. 시술 전과 비교하여 시술 1개월(a) 및 6개월(b)의 high-beta 대역 뇌 연결성 변화.

시술 1개월 후 우울증과 불안 증세의 감소는 전두엽 및 측두엽의 high-beta 연결성의 변화와 유의미한 양의 관련성을 보였다($p < 0.05$). 하지만 강박증세를 나타나는 Y-BOCS 점수는 베타파의 연결성과 유의미한 관련을 보이지 않았다.

4. 결론

본 연구는 강박증 환자에게 MRgFUS를 이용하여 속섬유막앞다리를 제거하여 강박 증상이 호전된 환자들의 뇌자도를 분석한 결과 high-beta 대역에서의 relative power 및 연결성의 분석이 시술 이후에 감소하는 것을 확인 할 수 있다. 이러한 베타파의 변화는 우울 및 불안 증상 심각도와 유의미한 상관관계를 보였으나, 강박증 증세와는 직접적인 연관관계를 보이지 않았다.

5. Acknowledgements

이 연구는 전남대학교 연구자역량고도화사업 연구비 (과제번호: 2023-0807-01) 지원에 의하여 수행되었음.

6. 참고 문헌

[1] M. K. Overduin and A. Furnham, “Assessing obsessive-compulsive disorder (OCD): A review of self-report measures,” *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, Vol. 1, No. 4, p. 312–324, 2012

[2] S.J. Kim, D. Roh, H.H. Jung, W.S. Chang, C. H. Kim, and J.W. Chang, “A study of novel bilateral thermal capsulotomy with focused ultrasound for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: 2-year follow-up,” Journal of Psychiatry Neuroscience, Vol. 43, No. 4, artNo. 170188, 2018

P-013

체질량지수에 따른 뇌 구조-기능 결합 차이

남궁종영[1], 박영준[2], 김채연[1], 박윤서[1], 박보용[1,3*]

인하대학교 데이터사이언스학과[1]

인하대학교 컴퓨터공학과[2]

기초과학연구원 뇌과학이미징연구단[3]

Differences in brain structure-function coupling across body mass index

Jong Young Namgung[1], Yeong Jun Park[2], Chae Yeon Kim[1], Yunseo Park[1], Bo-yong Park[1, 3*]

[1]Department of Data Science, Inha University, Incheon, Republic of Korea

[2]Department of Computer Engineering, Inha University, Incheon, Republic of Korea

[3]Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science, Suwon, Republic of Korea

[*]boyong.park@inha.ac.kr

Abstract

Body mass index (BMI) is an indicator of obesity. Recent magnetic resonance imaging studies show that variations in BMI are related to brain structure or function, which may lead to significant health-related diseases. However, how the structure-function correspondence is associated with BMI is under-investigated. Here, we combined structural and functional connectivity information using a recently introduced Riemannian optimization approach by varying diffusion time parameters and assessed its associations with BMI. We found that the associations become stronger when considering higher diffusion time, reflecting the implication of polysynaptic pathway communications.

1. 연구 배경

체질량지수(body mass index; BMI)는 비만을 나타내는 지표로, 높은 BMI는 제2형 당뇨병, 심혈관 질환, 수면 무호흡증 및 동반 질환을 포함한 건강 관련 문제를 야기한다 [1]. 자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)을 기반으로 한 이전의 신경영상 연구는 비침습적인 방식으로 BMI의 변화와 관련된 뇌의 구조, 기능 연결성 변화에 대한 통찰력을 제공했다. 예를 들어, 이전의 연구들은 BMI가 높은 사람들에게서 회백질과 백질의 구조적 변화를 발견했고 [2], [3], 기능적인 뇌 네트워크의 장애와 비정상적인 식욕 및 에너지 조절과의 관계를 밝혀냈다 [4], [5]. 그러나 뇌의 구조와 기능적 측면이 결합된 연결성 패턴이 BMI에 따라 어떻게 변화하는지는 상대적으로 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 최근에 소개된 확산 시간 기반의 Riemannian 최적화 방법을 사용하여 뇌의 구조와 기능적 연결성 정보를 통합하고 BMI에 따른 변동성을 포착하는 것을 목표로 한다 [6].

2. 연구 방법

우리는 Human Connectome Project (HCP) 데이터베이스에서 확산 MRI와 휴지 상태 기능 MRI를 획득했다 [7]. 총 1206명의 참가자 중에서, 유전적으로 관련이 있는 쌍둥이, 정신질환자, 약물 섭취 및 가족력이 있는 경우 및 영상 데이터가 온전히 습득되지 않은 대상을 제외했다. 최종적으로, 총 290명의 피험자(평균 ± 표준편차 연령 = 28.3 ± 3.9세; 51.3% 여성)의 데이터가 사용되었다. 영상 데이터는 HCP의 전처리 파이프라인을 사용하여 전처리 하였으며 [8], 연결성 행렬은 300개 영역으로 구분된 Schaefer 아틀라스를 기반으로 생성되었다 [9]. 구조적 연결성 행렬은 MRtrix3를 이용하여 전처리된 확산 MRI 데이터에서 확률론적 트랙토그래피 추론을 통해 [10], 기능적 연결성 행렬은 정의된 두 개의 서로 다른 영역 사이의 시계열 정보의 선형 상관관계를 계산하여 구축되었다. 이후 구조와 기능 정보를 결합하기 위해 Riemannian 최적화 방법론을 사용하였다 [6]. 이 기법은 확산 시간(walk)이라는 매개변수를 기반으로 구현되는데, 짧은 확산 시간은 단일 시냅스(monosynapse), 긴 확산 시간은 다중 시냅스(polysynapse) 상호작용을 반영한다. 이는 구조적 연결성 행렬을 매니폴드 공간에 특정한 확산 시간에 따라 투영하며, 이로부터 매니폴드 공간에 투영된 기능적 연결성 데이터를 예측한다 [6]. 본 연구에서는 확산 시간을 1에서 6으로 변화시키며 시뮬레이션 된 기능적 연결성 행렬을 구축하였다. 학습은 5-fold 교차 검증을 기반으로 수행되었으며, 학습 데이터의 편향을 최소화하기 위해 학습 데이터를 임의로 분할하는 과정을 10000번 반복하였다. 모델의 성능은 각 뇌 영역에서 실제 기능적 연결 행렬과 시뮬레이션 된 기능적 연결 행렬 간의 선형 상관관계를 계산하여 평가되었다. 확산 시간에 따른 대뇌 피질의 뇌 네트워크 계층 구조를 평가하기 위해 시뮬레이션 된 기능적 연결성 행렬에 차원 축소 기법인 diffusion map을 적용하여 저차원 고유벡터를 추정했다. 추정된 고유벡터와 BMI 간의 연관성은 표준 선형 모델 분석을 통해 확인하였다. 이때, 나이, 성별, 머리 움직임 변수를 통제하여 통계적 결과에 미칠 수 있는 요인을 최소화하였다. 추론은 Hotelling의 T-square 통계량을 기반으로 하였고, false discovery rate (FDR)을 적용해 뇌 영역 간 다중 비교를 보정한 후, FDR < 0.05인 영역에 대해 유의한 차이를 보인다고 판단하였다.

3. 연구 결과

모델의 예측 성능은 확산 시간이 증가함에 따라 향상되었다. 특히, visual과 somatomotor 네트워크는 모든 확산 시간에서 비교적 높은 정확도를 보여준 반면 (네트워크에 포함된 영역들의 평균 상관계수: visual / somatomotor = 0.775 / 0.886 at walk = 1; 0.857 / 0.924 at walk = 6), frontoparietal 영역과 default-mode 네트워크 영역은 낮은 확산 시간에서는 정확도가 높지 않았지만 높은 확산 시간에서 크게 향상되었다 (상관계수: frontoparietal / default-mode = 0.721 / 0.672 at walk = 1; 0.812 / 0.805 at walk = 6; 그림 1).

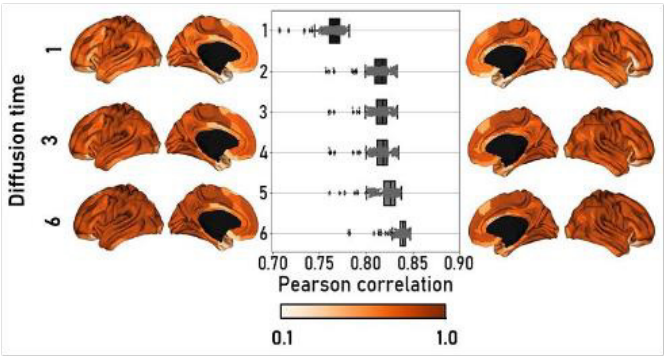


그림 1. 구조-기능 결합 모델의 평가. 모든 피험자에 대한 실제, 시뮬레이션 된 기능적 연결성 행렬 간의 상관관계 값이 상자 그림으로 표현되었고, 집단에 대한 평균 값이 뇌 표면에 매핑되었다.

BMI와 구조-기능 결합 간 연관성은 확산 시간이 증가함에 따라 강한 관계를 보였다. 특히, 기능적으로 분화된 7개 네트워크를 기반으로 평가하였을 때, frontoparietal, default-mode 네트워크에서 가장 큰 효과 크기를 보였다 (그림 2). 이는 BMI가 다중 시냅스 연결을 통한 정보 전달과 연관이 크다는 것을 시사하며, 특히, 고차원적 인지 제어 시스템과 관련된 뇌 영역에서 효과가 나타나는 것을 보여준다.

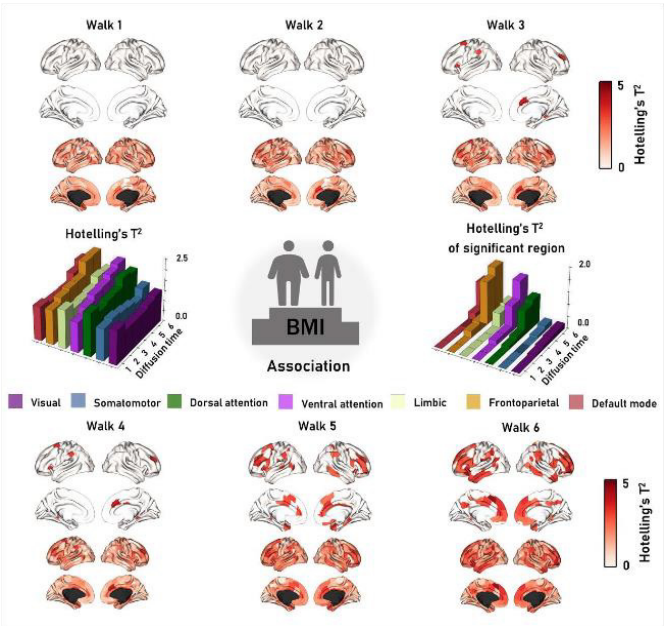


그림 2. 확산 시간(walk)에 따라 시뮬레이션 된 기능적 고유벡터와 BMI간의 연관성. 전체 뇌 영역에 대한 통계량과 유의한(FDR < 0.05) 효과를 보인 영역에 대한 통계량이 뇌 표면에 표현되었다. 7개의 기능적 뇌 네트워크에 따라 통계량과 유의한 영역의 개수를 요약하여 3차원 막대 그림으로 표현하였다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF-2021R1F1A1052303; NRF-2022R1A5A7033499), Institute for Information and Communications Technology Planning and Evaluation (IITP) funded by the Korea Government (MSIT) (No. 2022-0-00448, Deep Total Recall: Continual Learning for Human-Like Recall of Artificial Neural Networks; No. RS-2022-00155915, Artificial Intelligence Convergence Innovation Human Resources Development (Inha University); No. 2021-0-02068, Artificial Intelligence Innovation Hub), and Institute for Basic Science (IBS-R015-D1).

5.참고 문헌

[1] A. R. Gosmanov *et al.*, "Effects of intravenous glucose load on insulin secretion in patients with ketosis-prone diabetes during near-normoglycemia remission," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 4, pp. 854–860, Apr. 2010, doi: 10.2337/dc09-1687.

[2] J. Xu, Y. Li, H. Lin, R. Sinha, and M. N. Potenza, "Body mass index correlates negatively with white matter integrity in the fornix and corpus callosum: A diffusion tensor imaging study," *Hum Brain Mapp*, vol. 34, no. 5, pp. 1044–1052, May 2013, doi: 10.1002/hbm.21491.

[3] Y. Taki *et al.*, "Relationship Between Body Mass Index and Gray Matter Volume in 1,428 Healthy Individuals," *Obesity*, vol. 16, no. 1, pp. 119–124, Jan. 2008, doi: 10.1038/OBY.2007.4.

[4] B. yong Park *et al.*, "Inter-individual body mass variations relate to fractionated functional brain hierarchies," *Communications Biology 2021 4:1*, vol. 4, no. 1, pp. 1–12, Jun. 2021, doi: 10.1038/s42003-021-02268-x.

[5] B. M. Spiegelman and J. S. Flier, "Obesity and the Regulation of Energy Balance," *Cell*, vol. 104, no. 4, pp. 531–543, Feb. 2001, doi: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.

[6] O. Benkarim *et al.*, "A Riemannian approach to predicting brain function from the structural connectome," *Neuroimage*, vol. 257, p. 119299, 2022, doi: https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119299.

[7] 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, 2013, doi: https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041.

[8] M. F. Glasser *et al.*, "The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project," *Neuroimage*, vol. 80, pp. 105–124, 2013, doi: https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.127.

[9] A. Schaefer *et al.*, "Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI," *Cerebral Cortex*, vol. 28, no. 9, pp. 3095–3114, Sep. 2018, doi: 10.1093/cercor/bhx179.

[10] J. D. Tournier *et al.*, "MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation," *Neuroimage*, vol. 202, p. 116137, Nov. 2019, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.116137.

P-014

뇌의 강성 변화가 미세아교세포 운동 특성에 미치는 영향

김승섭[1*], 고은민[1], 권태윤[1], 정현태[1], 신현정[1†]

한국과학기술원 기계공학과[1]

Brain stiffness change-induced alterations in microglial motility characteristics

S. S. Kim[1*], E. M. Ko[1], T. Y. Kwon[1], H. T. Jeong[1] and J. H. Shin [1†]

1 Dept. of Mechanical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Republic of Korea

† Corresponding author, j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

Investigating the causes and devising therapeutic approaches for neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease in the elderly represents a critical problem. While prior research has focused on the biochemical changes in the brain, such efforts have failed to yield clear resolutions. In light of this, our study directs attention towards the physical environment changes in the brain, specifically the rigidity of the brain, and investigates the modulations in the motility characteristics of microglia which are highly responsive to changes in brain stiffness. Through various statistical analyses of motility characteristics, we confirmed that the microglial motility characteristics alter according to the brain stiffness change. Our findings suggest that the alterations in microglial motility characteristics resulting from change in brain stiffness may serve as a biomarker for identifying neurodegenerative disorders in elderly populations.

1. 연구 배경

우리나라는 노인(65세 이상) 비율이 2023년 기준 약 18%인 고령사회(노인 비율 14%~20%)이다. 더 나아가 통계청은 2025년에 노인의 비율이 약 21%에 도달하여 초고령사회(노인 비율 20% 이상)에 진입할 것으로 전망하고 있다. 이에 따라 우리나라는 노화에 따른 여러 가지 노인성 질병의 위험에 직면해 있다. 그 중에서도 특히 알츠하이머병과 같은 노인성 신경퇴행성질환의 원인과 치료법을 연구하는 것은 긴급하고 중요한 과제 중 하나이나 아직까지 원인이 규명되지 않았으며 치료법 또한 없는 실정이다 [1].

수많은 선행연구에서는 뇌의 생화학적인 변화(단백질의 축적, 유전물질 등)로 노인성 신경퇴행성질환의 원인을 규명하고 치료제를 개발하고자 하였으나 명확한 해답이 나오지 않았다. 이는 뇌의 생화학적인 변화와 더불어 다른 관점의 연구가 필요하다는 것을 의미하며 본 연구에서는 노인성 신경퇴행성질환 환자들의 뇌에서 관찰되는 뇌의 물리학적인 변화인 강성 변화에 [2] 주목함과 동시에 뇌의 강성 변화에 많은 영향을 받을 수 있는 미세아교세포(microglia)에 주목한다.

미세아교세포는 뇌의 면역 세포이며, 효율적인 주변 탐색 및 이동이 필수적인 대식 작용을 통해 유해 물질을 제거하는 신경염증반응 역할을 해야한다. 하지만 다양한 연구결과에서 노인성 신경퇴행성질환인 환자들의 뇌를 관찰해본 결과 미세아교세포의 대식 작용이 원활하게 이뤄지지 않아 신경염증반응에 문제가 생겨 노인성 신경퇴행성질환이 발생할 수 있다는 사실이 보고되고 있다 [3]. 따라서 본 연구에서는 뇌의 강성변화에 따른 미세아교세포의 운동 특성 변화를 통해 노인성 신경퇴행성질환의 원인 및 치료법에 대한 실마리를 얻고자 한다.

2. 연구 방법

생후 1~2일차의 쥐의 대뇌 피질에서 뇌세포를 추출하여, 10% FBS와 1% Penicillin-streptomycin을 첨가한 DMEM 배양액에서 37℃, 5% CO_2 조건으로 10~14일 간 Poly-D-lysine(PDL) coated T-75 flask에 배양했다. 이후 orbital shaker를 사용하여 180rpm으로 20분 동안 미세아교세포를 분리했다. 분리된 미세아교세포를 in vitro 환경에서 뇌의 강성 변화를 모사하기 위한 500Pa, 3000Pa의 fibronectin으로 코팅된 polyacrylamide gel(PA-gel) 위에 하루동안 배양했다. 이렇게 서로 다른 강성의 PA-gel에 배양된 미세아교세포는 20frame/hour의 속도로 12시간 동안 phase contrast imaging과 differential interference contrast imaging기법으로 촬영됐다. imageJ 소프트웨어를 통해 촬영된 이미지에서 활발히 움직이는 미세아교세포의 질량중심을 manual tracking 했으며, MATLAB 소프트웨어를 통해 미세아교세포의 운동 특성을 정량화 했다 [4].

* 동물실험은 KAIST 동물실험윤리 위원회 규정을 준수하여 수행하였음.

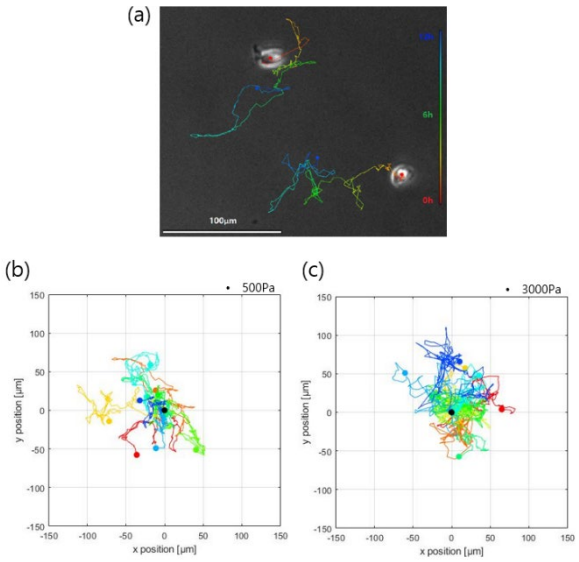


그림 1. 미세아교세포 12시간 manual tracking. **(a)** 미세아교세포 manual tracking 대표 이미지. **(b)** 500Pa 강성에서 개별 미세아교세포의 운동 궤적. **(c)** 3000Pa 강성에서 개별 미세아교세포의 운동 궤적.

3. 연구 결과

뇌의 강성 변화에 따른 미세아교세포의 운동 특성 변화를 그림 2. 에서 확인할 수 있다. 그림 2. (a)를 보면 뇌의 강성 변화에 따른 anomalous diffusion 운동 특성 변화를 확인할 수 있다. MSD=βt^{α}(MSD=mean squared displacement, t=time) 이라고 할 때, normal diffusion(α=1), sub-diffusion(α<1), super-diffusion(α>1)이다. 500Pa 강성에서의 미세아교세포는 시간 간격이 증가할수록 super-diffusion(α=1.4)에서 normal diffusion(α=0.9≈1)로 변화하지만, 3000Pa 강성에서의 미세아교세포는 시간 간격이 증가할수록 super-diffusion(α=1.4)에서 sub- diffusion(α=0.4)로 변화한다. 그림 2. (b)와 (c)를 보면 뇌의 강성 변화에 따른 평균 속도(average velocity)의 운동 특성 변화를 확인할 수 있다. 500Pa 강성에서의 미세아교세포가 3000Pa 강성에서의 미세아교세포보다 낮은 분산, 낮은 평균 속도로 움직인다.

이를 통합적으로 해석해 보면 미세아교세포는 3000Pa 강성에서보다 500Pa 강성에서 낮은 평균 속도로 움직이지만 더 확산하는 성질을 가짐을 알 수 있다. 3000Pa 강성에서보다 500Pa 강성에서 낮은 평균 속도를 가짐에도 불구하고 더 확산하는 성질을 가지는 이유는 500Pa 강성에서 이전에 움직였던 방향과 같은 방향으로 움직이려는 방향성(directionality)의 성질을 가지기 때문임을 추측해볼 수 있다. 이렇듯 뇌의 강성 변화에 따른 미세아교세포의 운동 특성의 변화를 통해 노인성 신경퇴행성질환의 원인 및 치료법을 밝혀내는 하나의 biomarker로써 활용 가능성이 있음을 나타내는데 있어 의의가 있다.

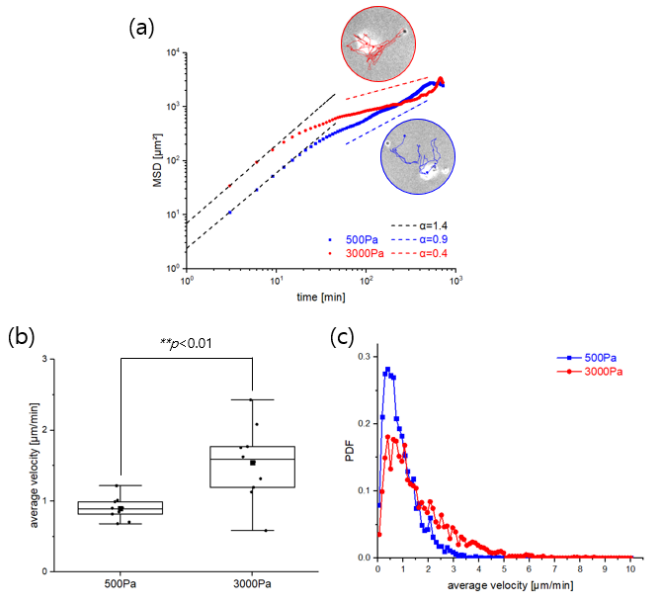


그림 2. 500Pa, 3000Pa 강성에서의 미세아교세포 운동 특성 차이. **(a)** 500Pa, 3000Pa 강성에서 미세아교세포의 mean squared displacement(MSD) 특성 변화와 대표 운동 궤적. **(b)** 500Pa, 3000Pa 강성에서 미세아교세포의 평균 속도. **(c)** 500Pa, 3000Pa 강성에서 미세아교세포의 평균 속도에 대한 probability density function(PDF).

4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단의 기초 연구실 지원사업의 지원으로 수행되었음. (N01230384)

5. 참고 문헌

[1] Leng, Fangda, and Paul Edison. "Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?." Nature Reviews Neurology 17.3 (2021): 157-172.
[2] Murphy, Matthew C., et al. "Regional brain stiffness changes across the Alzheimer's disease spectrum." NeuroImage: Clinical 10 (2016): 283-290.
[3] Wang, Yaming, et al. "TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques." Journal of Experimental Medicine 213.5 (2016): 667-675.
[4] Park, Eunyoung, et al. "Shear-induced phenotypic transformation of microglia in vitro." Biophysical Journal (2023)

P-015

치매모델에서 항염증물질이 결합된 가돌리늄 기반 조영제의 행동실험평가

이종욱[1,2], 김동선[1,2], 성보경[1], 신창훈[2], 김동규[2], 김희경[2*], 장용민[1*]

경북대학교 의용생체공학과[1]

대구경북첨단의료산업진흥재단 전임상센터[2]

Behavioral experiments of Alzheimer's animal model with anti-inflammatory gadolinium-based MRI contrast agents

Jongwook Lee[1,2], Dongseon Kim[1,2], Bokyung Sung[1], Chang-Hoon Shin[2], Dongkyu Kim[2] Hee-Kyung Kim[2*], Yongmin Jang[1*]

School of Biomedical Engineering, Kyunpook National University, Korea[1]

Preclinical Research Center, Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation (K-MEDI hub), Korea[2]

*gkdmaql12@kmedihub.re.kr

Abstract

It is known that neuroinflammation contributes to Alzheimer's disease (AD). We have developed neuroinflammation targeting gadolinium-based contrast agents, GdA and GdB, in order to prevent cognitive impairment caused by Alzheimer's disease. In this study, we conducted behavioral experiments to evaluate whether the developed GdA and GdB contrast agents could actually prevent cognitive impairment in the animal model of Alzheimer's disease.

1. 연구 배경

고령화 사회에 따라 노령 인구가 증가하며 그와 함께 관련된 질환도 증가하는 추세다 [1]. 그 중 퇴행성 뇌질환을 겪는 환자 역시 증가하고 있다 [2]. 이에 퇴행성 뇌질환을 조기 진단 및 치료하는 것이 더욱 중요해지고 있다. 이러한 질병을 진단하는데 사용되는 것이 MRI영상 촬영이다.

MRI(Magnetic Resonance Imaging)는 강한 자기장과 라디오파를 이용하여 인체 내부를 촬영하는 의료 영상 촬영 기술 중 하나로, 다른 영상 촬영 기술에 비해 세밀한 구조를 촬영할 수 있어 매우 유용하다. 또한 비침습적인 영상 촬영 기술로, 환자에게 유해한 방사선을 사용하지 않아 안전성이 높다. MRI는 뇌, 심장, 관절, 종양, 디스크 등 인체 내부의 다양한 분야에서 활용되며 특히 뇌와 관련하여 조직의 손상을 파악하는데 용이하다.

MRI는 강한 자기장과 라디오파를 이용하여 인체 내부 구조를 영상화 하는 기술이지만, 모든 조직이 자기장에 민감하게 반응하지는 않아 충분히 구별되지 않는 구조가 발생할 수 있다. 이를 해결하기위해 조영제를 사용하여 MRI촬영을 진행한다. 조영제는 주로 금속 원자를 함유한 물질로, 인체 내부에서 혈관 및 조직 등을 명확하게 보이게 하며 종양 또는 염증 등을 더욱 정확하게 진단할 수 있게 해준다.

하지만 현재 임상에서 활용되는 있는 기존 조영제는 특정 조직을 표적하여 사용하지 못하며, 독성이 있는 경우도 있어 퇴행성 뇌질환을 진단하는 것에 한계가 있다. 이에 우리는 특정 조직을 표적할 수 있는 표적작용을 가지며, 독성이 없는 안정성이 높은 신규 저분자 조영제 GdA와 GdB를 연구 개발하였다. 알츠하이머병과 같은 퇴행성뇌질환의 대표적인 초기 병리현상인 신경염증을 표적치료하는 것을 목표로 하였으며, 형질전환 Mouse(5XFAD)를 이용한 MRI 조영제로써의 진단 기능은 앞서 발표되었다(국내출원번호 GdA : 10-2022-0089938, GdB : 10-2022-0089920). 본 연구는 개발된 GdA와 GdB 조영제가 표적작용을 하는 특성을 이용해 치료물질을 조영제와 함께 연계하여 투여할 시 치료효과를 기대할 수 있는지 확인하고자 행동실험을 진행하였고 신경염증 발생 저해를 통해 인지기능이 유지되는 결과를 얻었다.

2.연구 방법

실험은 APP K670_M671delinsNL (Swedish), APP I716V (Florida), APP V717I (London), PSEN1 M146L (A>C), PSEN1L286V 등 총 5개의 돌연변이를 통해 알츠하이머병을 유도한 5XFAD Mouse(JAX MMRRC Stock # 034848)를 사용하였으며 Jackson Labs을 통해 공급하였다 [3]. 공급된 5XFAD 수컷과 C57BL/6J 암컷을 교배하여 만들어낸 1세대 Mouse를 얻었다. 이후 사육하여 6개월 령이 된 5XFAD Mouse를 행동실험에 사용하였다. 행동실험은 인지 및 기억 등을 평가하기 위해 Y-maze Test를 진행하였다 [1]. 사용된 Y-maze는 세개의 팔을 뻗은 형태로 각각의 팔 사이의 각도는 120 °이며, 중심에서 한 팔의 끝까지 길이는 37cm이다. 폭은 5cm, 높이 15cm의 바닥은 흰색 벽은 회색의 형태이다 [4]. 실험 후 다름 Mouse로 교체 전 70% 알코올로 Y-Maze를 닦아주었으며, 자발적 변경행위는 (교대횟수)/(총 팔 항목수-2)x100으로 산출되었다 [5]. 6개월 때 1차 Test를 진행하고 약 1달 반 기간 동안 약물을 투여한 뒤 2차 Test를 진행하여 1차와 2차 Test의 변화를 관찰하였다. 투여 시 GdA, GdB 약물을 투여 받는 약물군과 3차 증류수를 투여 받는 대조군(Control)으로 구분하여 진행하였으며, 투여는 미정맥 투여로 진행하고 혈관의 회복을 고려하여 하루 투여 후 2일간 회복기를 두었으며 이를 총 15회 반복하였다.

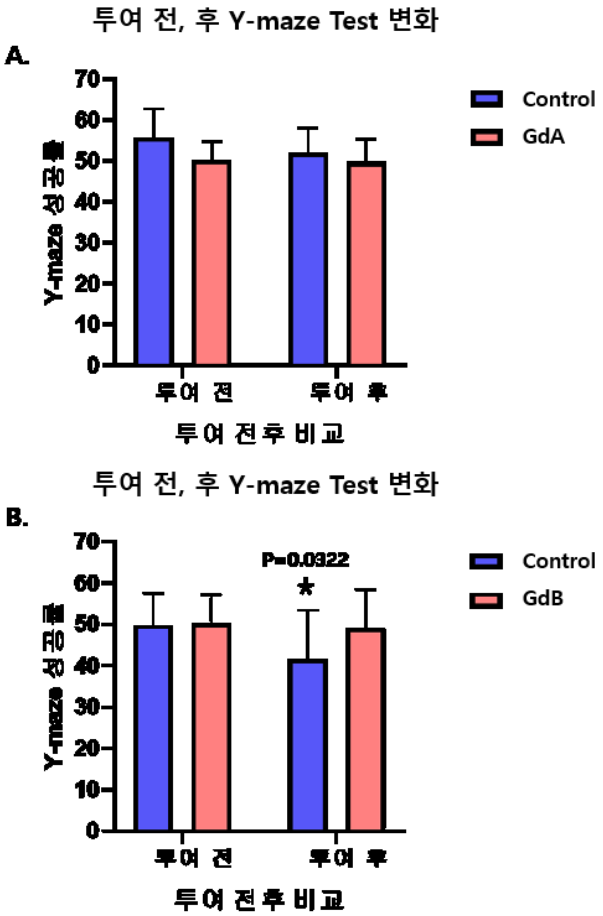


그림 1. 약물 GdA(A)와 GdB(B)의 Y-mzae Test 결과
Y-maze에서 3개의 팔을 연속적으로 들어간 횟수 측정

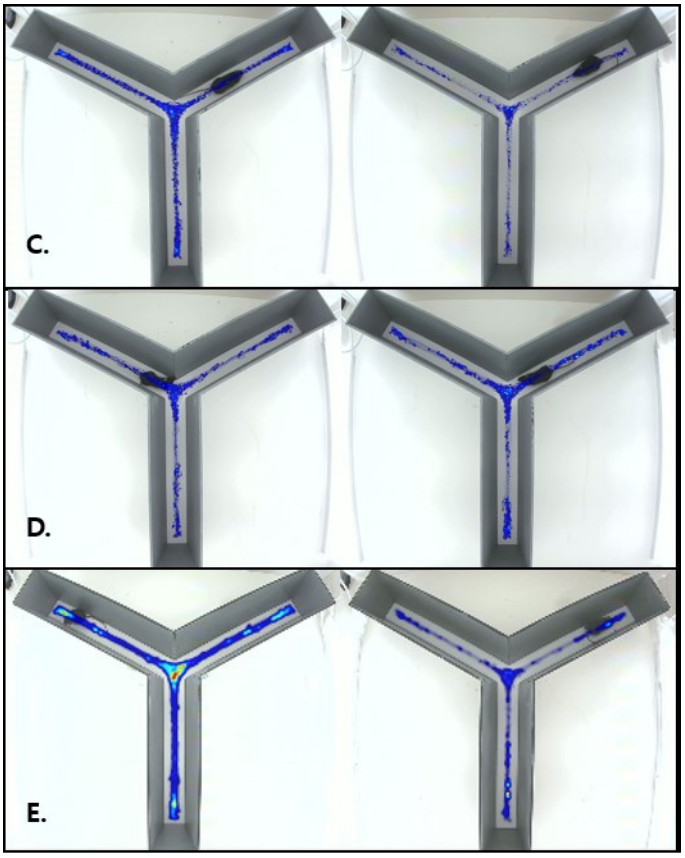


그림 2. Y-mzae Test Heatmap image
Mouse가 머무른 장소를 열화상카메라로 시각화한사진
오른쪽 : 투여 전, 왼쪽:투여 후
(C. Control군, D. GdA군, E. GdB군)

3. 연구 결과

약물 GdA와 GdB의 알츠하이머병관련 효용성을 평가하기 위한 실험 결과 그림 1통해 Control군의 경우 3개의 팔을 연속적으로 교대하는 행위가 투여 전과 비교하여 줄어든 것을 볼 수 있다. 반면 약물 GdA와 GdB를 투여 받은 군에서는 투여 전 후의 연속적 교대 행위가 비슷하게 유지된 것을 볼 수 있다. 다만 GdB는 유의미한 차이를 나타났지만 GdA는 경향성만 보였다. 그림 2는 Mouse의가 머무른 자리를 시각화한 것으로 활동성을 알 수 있다. Control군은 대체로 투여 전보다 투여 후 행동성이 위축되었으며, GdA, GdB 두 약물군의 경우 GdA를 투여 받은 Mouse들은 대체로 활동성에 눈에 띄는 변화는 없었으나 GdB를 투여 받은 Mouse군의 경우 활동성이 위축되는 모습이 관측되었다. 전반적으로 3차 증류수를 투여받은 Control군은 시간이 지남에 따라 인지능력의 저하가 발생하였으나 GdA, GdB 약물을 투여받은 Mouse들은 인지능력이 유지된 것으로 보이며, 즉 GdA와 GdB는 항염증 조영제로써 신경염증 발생을 억제하여 인지기능 저하를 막는 효과가 있는 것으로 판단된다

4. Acknowledgements

이 연구는 치매병리 특이적 저분자 MRI 조영제 임상후보물질 전임상 및 효능검증 국가 R&D 과제의 지원을 받아 수행하였다. (B-D-K-22-02)

5.참고 문헌

[1] Emily A K Prieur and Nafisa M Jadavji “Assessing spatial working memory using the Spontaneous Alternation Y-maze Test in Aged Male Mice.” Bio-protocol, doi : 10.21769/BioProtoc.3162, p 1-7, 2019

[2] Efraim Jaul, Jeremy Barron “Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 years Old and Over Population.” Front Public Health, doi : 10.3389/fpubh.2017.00335, p1-5, 2017

[4] Ann-Katrin Kraeuter and Paul C Guest, Zoltán Sarnyai. "The Y-maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice." Pre-Clinical Models, doi : 10.1007/978-1-4939-8994-2_10, p 105-111, 2018

[5] Shinwoo Kang and Jinho kim, Keun-A Chang “Spatial memory deficiency early in 6xTG Alzheimer‘s disease mouse model.” Scientific reports, doi : 10.1038/s41598-020-79344-5, p 1-5, 2021

[3] Scott J. Webster, Adam D. Bachstetter, Peter T. Nelson, Frederick A. Schmitt and Linda J. Van Eldik “Using mice to model Alzheimer’s dementia: an overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models.” Frontiers in Genetice, doi : 10.3389/f gene.2014.00088, p 5-12, 2014

P-016

체질량지수와 뇌 구조적 연결성 커뮤니케이션의 연관성

김채연[1], 박영준[2], 남궁종영[1], 박윤서[1], 박보용[1,3]
인하대학교 데이터사이언스학과[1]
인하대학교 컴퓨터공학과[2]
기초과학연구원 뇌과학이미징연구단[3]

Associations between body mass index and communication measure of structural connectivity

Chae Yeon Kim[1], Yeong Jun Park[2], Jong Young Namgung[1], Yunseo Park[1], Bo-yong Park[1,3*]
Department of Data Science, Inha University, Incheon, Republic of Korea[1]
Department of Computer Engineering, Inha University, Incheon, Republic of Korea[2]
Center for Neuroscience Imaging and Research, Institute for Basic Science, Suwon, Republic of Korea[3]
*boyong.park@inha.ac.kr

Abstract

Body mass index (BMI) is a measure of obesity, and previous neuroimaging studies investigated brain alterations in individuals with high BMI. In this study, we expanded prior work by assessing the degree of information flow among different brain regions by calculating navigation efficiency, one of the representative communication measures, from the structural connectivity derived using diffusion magnetic resonance imaging tractography. We associated the navigation efficiency with BMI, and observed significant associations in sensory, reward, and cognitive control regions. The associations were further related to the distribution of serotonin and dopamine neurotransmitters, and the receptors showed significant relationships, providing potential underlying biology of the association between BMI and communication mechanisms.

1.연구 배경

비만은 건강에 위험을 줄 수 있는 과도한 지방 축적으로 정의되며 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중 등과 같은 많은 심혈관계 질환으로 이어질 수 있는 심각한 건강 문제이다[1]. 비만의 정도는 신장과 체중으로 계산되는 체질량지수(body mass index; BMI)로 정의된다. 비만과 뇌의 연관성을 파악하기 위해 이전의 연구들은 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging; MRI)을 사용하였고, 비만인 사람들은 전두엽과 보상 체계와 관련된 영역에서 음식 섭취와 관련하여 더 높은 활성화 정도를 보인다는 결과를 발견했다[2]. 대부분의 이전 연구들은 체질량지수에 따른 뇌의 기능적 활성도에 대한 변화를 주로 살펴보았지만, 뇌 영역 간 정보 전달 흐름에 대한 연구는 아직 수행되지 않았다. 본 연구에서는 뇌의 구조적 연결성(structural connectivity)으로부터 정보 전달 정도를 측정할 수 있는 communication measure를 계산하여 체질량지수와의 연관성을 살펴보았다.

2.연구 방법

이 연구에서는 HCP(Human Connectome Project)에서 제공하는 확산 자기공명영상 데이터를 이용하였다[3]. 총 1206명의 피실험자 중 쌍둥이, 정신질환 가족력, 약물 복용이 있는 대상을 제외하여 총 290명의 피실험자(평균 ± 표준편차 연령: 28.3 ± 3.9세, 51% 여성)를 연구하였다. 확산 자기공명영상 데이터는 HCP의 minimal preprocessing 전처리 파이프라인을 이용하여 전처리되었으며[4], 서로 다른 뇌 영역을 연결하는 백질 내 신경섬유의 분포를 기반으로 구조적 연결성을 구축하였다. 구축된 구조적 연결성으로부터 정보 전달 정도를 측정하는 navigation efficiency를 계산하였다[5][6]. Navigation efficiency는 어떤 목적지를 향해 이동하는 과정에서 소비하는 노력이나 시간 등의 비용을 최소화하여 빠르게 목적지에 도달하는 것을 의미한다. 우리는 navigation efficiency를 계산하여 Schaefer 아틀라스로 정의된 300개의 영역에 매핑하였다. 뇌 구조적 연결성의 정보 전달 흐름과 체질량지수 사이의 연관성을 알아보기 위해 계산한 navigation efficiency로부터 성별과 연령을 제어한 후 체질량지수와의 상관관계를 확인하였다. 유의성은 자기상관을 고려한 spin permutation 기법을 사용하여 검정되었으며[7], 뇌 영역 간 다중검정은 false discovery rate (FDR)를 이용하여 보정되었다[8]. 이에 대한 생물학적 기전을 파악하기 위하여 체질량지수-navigation efficiency 간의 연관성 정도와 신경 전달 물질 간의 상관관계를 확인하였다[9]. 연구에서 사용한 신경 전달 물질은 세로토닌과 도파민이다. 세로토닌은 5HT1a, 5HT1b, 5HT2a, 5HT4, 5HT6 수용체와 5HTT 수송체를, 도파민은 D1, D2 수용체와 DAT 수송체를 사용하였다. 연관성 정도는 spin permutation을 사용하여 확인하였다[7].

3. 연구 결과

구조적 연결성으로부터 계산한 navigation efficiency와 체질량지수 간의 상관관계를 확인하였고, sensory/motor, frontoparietal, medial temporal, thalamus, nucleus

accumbens 영역에서 유의한 연관성을 보였다(그림 1).

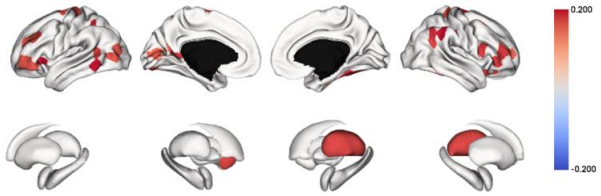


그림 1. Navigation efficiency와 체질량지수 간의 연관성.

Navigation efficiency-체질량지수 연관성 정도와 신경 전달 물질 간의 상관관계를 확인한 결과, 5HT1a와 5HT2a 세로토닌 수용체와 D1과 D2 도파민 수용체가 유의한 결과를 보인다는 것을 확인할 수 있었다(그림 2).

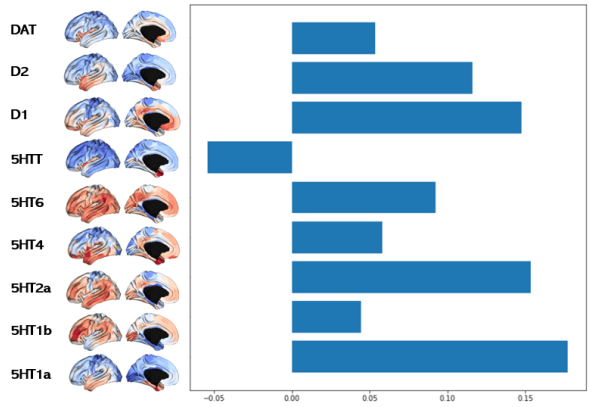


그림 2. Navigation efficiency-체질량지수 연관성 정도와 신경 전달 물질 분포 간의 상관관계.

이전 연구에서는 5HT1a 수용체가 nucleus accumbens에서 활성화되는 정도에 따라 음식 섭취량이 변화한다는 결과를 관찰했으며[10], 5HT2a, D1, D2 수용체의 활성화 정도 또한 음식 섭취량과 연관이 있다는 결과가 발표되었다 [11]. 하지만 해당 연구들은 체질량지수가 아닌 음식 섭취량과 체중을 지표로 하였기에 우리 연구 결과를 해석함에 있어 주의가 필요하다.

4.Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF-2021R1F1A1052303; NRF-2022R1A5A7033499), Institute for Information and Communications Technology Planning and Evaluation (IITP) funded by the Korea Government (MSIT) (No. 2022-0-00448, Deep Total Recall: Continual Learning for Human-Like Recall of Artificial Neural Networks; No. RS-2022-00155915, Artificial Intelligence Convergence Innovation Human Resources Development (Inha University); No. 2021-0-02068, Artificial Intelligence Innovation Hub), and Institute for Basic Science (IBS-R015-D1).

5.참고 문헌

[1] World Health Organization: Obesity and overweight. 2015.

[2] S. Carnell *et al.*, "Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions," *Obes Rev*, vol. 13, no. 1, p. 43, Jan. 2012, doi: 10.1111/J.1467-789X.2011.00927.X.

[3] D. C. Van Essen *et al.*, "The WU-Minn Human Connectome Project: An overview," *Neuroimage*, vol. 80, pp. 62–79, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.05.041.

[4] M. F. Glasser *et al.*, "The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project," *Neuroimage*, vol. 80, pp. 105–124, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.04.127.

[5] C. Seguin *et al.*, " *Nature Communications 2019 10:1*, vol. 10, no. 1, pp. 1–13, Sep. 2019, doi: 10.1038/s41467-019-12201-w.

[6] C. Seguin *et al.*, "Navigation of brain networks," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 115, no. 24, pp. 6297–6302, Jun. 2018, doi: 10.1073/PNAS.1801351115/SUPPL_FILE/PNAS.1801351115.SAPP.PDF.

[7] A. F. Alexander-Bloch *et al.*, "On testing for spatial correspondence between maps of human brain structure and function," *Neuroimage*, vol. 178, pp. 540–551, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2018.05.070.

[8] Y. Benjamini and Y. Hochberg, "Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing," *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, Jan. 1995, doi: 10.1111/J.2517-6161.1995.TB02031.X.

[9] J. Y. Hansen *et al.*, "Mapping neurotransmitter systems to the structural and functional organization of the human neocortex," *Nature Neuroscience 2022 25:11*, vol. 25, no. 11, pp. 1569–1581, Oct. 2022, doi: 10.1038/s41593-022-01186-3.

[10] K. A. van Galen *et al.*, "Serotonin, food intake, and obesity," *Obesity Reviews*, vol. 22, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.1111/OBR.13210.

[11] M. A. Rossi and G. D. Stuber, "Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding," *Cell Metab*, vol. 27, no. 1, p. 42, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.CMET.2017.09.021.

P-017

국악이 결합된 자연 사운드케이프 경험에 대한 뇌 네트워크의 전반적 효율성 향상

윤효원[1*], 이하람[1], 이윤진[2], 김선경[2], 안동현[2], 전진용[1,2†]

한양대학교 건축공학과[1], 디지털의료융합학과[2]

Global efficiency improvement of the brain network on the natural soundscape experience that combines Korean traditional music

Hyowon Yoon[1*], Haram Lee[1], Yunjin Lee[2], Seonkyeong Kim[2], Donghyun Ahn[2], Jin Yong Jeon[1,2†]

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

Department of Medical and Digital Engineering, Hanyang University, Korea[2]

[*]ti3394@hanyang.ac.kr

Abstract

This study was conducted to confirm whether the combined content of Korean natural soundscape and traditional music had a positive physiological effect on the environmental perception of modern people. To accomplish the goal of this study longitudinal experiment was carried out and in the process of the experiment, visual elements of soundscape content were provided in the CAVE environment, and auditory elements and music were provided through headphones to investigate the responses of participants. In providing combined content, traditional Korean music was classified and presented according to the tempo, genre, musical instrument group, and perceived feelings of song. Physiological responses were investigated through electroencephalogram (EEG) in terms of global network analysis. Participants were general adults with no visual or hearing problems, and the effect was confirmed by comparing physiological responses before and after the experience. To confirm the causality of the effect, ten-week longitudinal experiment was planned.

1. 연구 배경

현대의 의학 기술은 현대인에게 발생하는 각종 질병의 해결책을 마련하며 기대수명을 증가시켰다. 하지만 현 시대에서 가장 문제가 되고 있는 것은 육체적 질병과 비롯되는 정신질환이나 계속해서 과열되는 경쟁이 연속인 사회에서의 업무와 학업 등으로 인한 스트레스가 가져오는 정서장애이다. 또한 현대인의 생활패턴에서 유발되는 피로를 해소하지 못해 피로가 계속해서 누적되는 경우가 급증하고 있다. 2014년 대한민국 통계청에서 만 10세 이상인 27,000명을 대상으로 조사한 자료에 의하면, 피곤함에 대한 정도를 묻는 질문에 전체의 81% 이상이 피곤하다고 했으며, 특히 20세 이상의 직장인은 33.3%가 매우 피곤하다고 응답하였다[1]. 이렇게 누적되는 피로는 결과적으로 감정 조절 손상 등의 정서적 장애를 유발한다[2]. 나아가 피로가 지속적으로 누적되는 경우 업무효율이 감소할 뿐만 아니라, 산업현장에서의 실수로 인한 산업재해를 유발할 수 있기 때문에 피로를 제대로 회복하는 것은 매우 중요하다[3].

한편, 최근 가상현실 기술의 발달로 인해 VR 환경 경험을 통한 심리생리학적 복원 효과를 확인하기 위한 연구가 진행되고 있으며[4][5], 자연 환경에서의 사운드스케이프 경험 뿐만 아니라 도시환경 경험을 통한 잠재적 회복 효과도 보고되고 있다[5]. 이것은 단순한 가능성을 넘어, 감정 회복의 장기적인 효과가 될 수 있다는 가능성을 말해준다. 본 연구에서는 한국의 전통음악인 국악을 결합한 자연 사운드스케이프 콘텐츠와 결합하여 뇌파 반응 결과를 확인하고, 환경에 대한 인식이 뇌파 변화에 영향을 미치는지 조사하고자 하였다.

2. 연구 방법

시청각적 요소로 제공되는 사운드스케이프 콘텐츠는 한국 내 자연 환경에서 6채널 360 카메라(Insta 360 pro, Insta 360)를 사용하여 8k 화질로 녹화되었으며, 음원은 4채널 마이크로폰(Soundfield SPS 200, Soundfield Ltd.)를 사용하여 휴대용 음원 녹음기(Mixpre-6, ound devices)로 A-formant 1차 앰비소닉으로 설정하여 녹음되었습니다. 실험실 환경에서 평가 환경을 구축할 때 별도의 하프인치 마이크로폰(AE 46, GRAS Sound and Vibration)를 사용하여 실제 현장과 동일한 음압 레벨 수준으로 보정하고 휴대용 사운드 Recorder(AS-70, RION)에 연결하여 녹음하여 실제와 같은 청각 환경을 설절하였습니다.. 실험실 환경에서 피실험자들은 곡선 CAVE 환경(빔 프로젝터 3개 포함)을 통해 시각적 환경을 경험하고 폐쇄형 헤드폰(HD-450, Sennheiser)을 통해 청각 자극을 받았습니다. 본 실험에서는 20~30대의 대학생 및 대학원생 59명이 참여했습니다. 15분간의 복합 콘텐츠 체험 전후로 환경에 대한 인식 평가 및 심리 반응에 대한 설문지 및 뇌파 측정(EEG)을 실시하였습니다. 피험자들은 매주 2회 실험실에 방문하여 자극을 체험하였으며, 설문 평가 및 뇌파 측정은 1, 6, 10주차 중 자극 체험 전과 후에 실시하였다.

EEG 측정은 DSI-24 기기를 사용하여 수행되었으며, 표준 국제 10-20 시스템을 기반으로 19채널에서 개안 상태에서 눈 앞의 +형태를 바라본 후 3분간 휴식상태에서 측정하였다. EEG 신호의 대한 전처리 및 분석은 BrainVision Analyzer 2.2 소프트웨어를 사용하였다. 본 연구에서는 환경에 대한 인식이 두뇌 네트워크의 features에 미치는 영향을 살펴보기 위해 그래프 기반 접근법을 선택하여 Mean inverse shortest path length로서 전체 노드의 정보전달 수용력을 의미하는 global efficiency를 분석하였다. Global efficiency의 수식은 다음과 같다.

$$E_{global} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{j \neq k \in Gi} \frac{1}{L_{jk}} \quad (1)$$

본 연구는 윤리적 절차로써 생명윤리위원회로부터 연구계획 승인을 받았다 (HYUIRB-202211-004).



그림 1. EEG 측정 및 CAVE 실험 환경

3. 연구 결과

본 연구에서 1, 6, 10주차에 따른 Global efficiency에 대해 그림 1과 같이 나타내었다. 1,6,10주차 모두 컨텐츠 체험 전보다 후에 Global efficiency가 증가하는 경향성이 나타났으며, 특히 6주차는 permutation test를 통해 유의하게 높은 것이 확인되었다.

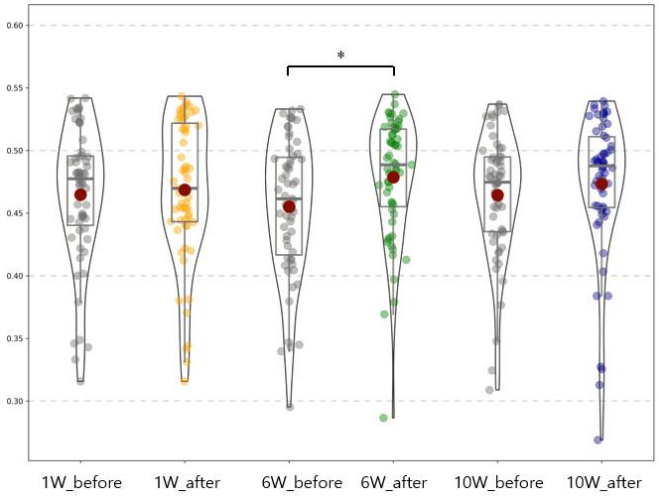


그림 2. 주차별 체험에 따른 Global efficiency 비교

다음으로 Spearman rho' correlation 분석을 통해 환경에 대한 인식 평가와 global efficiency간 spearman rho' correlation analysis을 진행하였다. 다양한 Affective Quality 중 global efficiency, global efficiency의 체험 전후 변화량과 유의한 관계성이 나온 항목들에 대해 표 1에 정리하였다.

표 1. 인식 평가와 Global efficiency 간 상관관계

Descriptor	Global efficiency	ΔGlobal efficiency
매력없는, 불쾌한(Repulsive)	-0.07	**-0.16***
불편한(Unconfortable)	-0.10	**-0.24****
부조화스러운(Disharmonious)	-0.05	**-0.16***
복잡한(Complex)	0.01	**-0.17***
익숙하지 않은(Unfamiliar)	**-0.19****	-0.14
적합하지 않은(Incongruous)	-0.11	**-0.18***
인위적인(Artificial)	-0.01	**-0.16***
무질서한(Disorderly)	-0.14	**-0.20****
밀집한(Dense)	-0.06	**-0.19***
대수롭지 않은(Insignificant)	-0.12	**-0.16***
시끄러운(Noisy)	-0.08	**-0.19***
심미적 아름다움(Scenic beauty)	0.07	**0.16***
비활동적인(Uneventful)	**-0.15***	-0.10
혼란스러운(Chaotic)	-0.09	**-0.23****
음향만족도 (Acoustic satisfaction)	**0.16***	**0.17***

대체로 Global efficiency와 환경 인식 설문 간 결정계수 r값은 0.3이하로 자체는 낮았으나, 음향 만족도, 심미적 아름다움과 global efficiency간 통계적으로 유의한 긍정적인 양의 관계가 나타나면서 동시에 불쾌한(Uncomfortable), 불편한(Repulsive)과 같은 부정적인 형용사 표현들과 음의 관계가 나타나는 것을 보았을 때, 환경에 대한 긍정적인 인식이 Global efficiency 향상에 기여하는 것으로 사료된다. 마지막으로 전반적인 컨텐츠 간 사운드스케이프 인식에 대한 반응 차이와 분포를 살펴보고자 8가지 사운드스케이프 형용사 평가에 대한 PCA 분석을 진행하여 확인하였다. Pleasant(factor loading=0.76), Vibrant(factor loading=0.88), Eventful(factor loading=0.80)을 주축으로 형성된 Factor1과 global efficiency와 유의한 상관관계는 나타나지 않았으나, 부정적 어휘인 Chaotic(factor loading=0.81), Annoying(factor loading=0.74)을 주축으로 구성된 Factor2와 global efficiency와는 유의한 음의 상관관계가 나타났으며, Uneventful(factor loading=0.67) 과 Calm(factor loading =0.72)을 주축으로 한 Factor 3는 global efficiency와 유의한 관계가 나타나지 않았다. 전체적으로 이러한 요인들과 global efficiency의 결정계수가 0.2 이하로 그림3에서 볼 수 있듯이 높지 않았다.

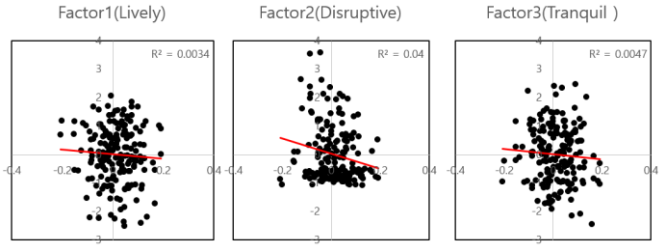


그림 3. PCA 3가지 요인에 따른 Global efficiency

4. Discussion and Conclusion

본 연구에서 주차 별 결과 및 상관관계 분석을 통하여 global efficiency 반응을 살펴보았고, 이를 통해 컨텐츠 체험에 대한 긍정적인 감정에 의한 것으로 전체 뇌 영역의 노드 간 정보를 통합하는 능력이 향상된 것을 알 수 있었다. 특히, PCA 분석 결과를 토대로 피험자가 10주간 체험한 컨텐츠들 간 사운드스케이프 인식 평가의 표준편차는 크지 않아 부정적인 인식이 아니라면 국악 사운드스케이프 체험이 두뇌 네트워크 활성화에 기여할 것으로 사료된다.

5. Acknowledgements

이 연구는 Ministry Of Health and Welfare (MOHW) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (HI22C1973000022)

6. 참고 문헌

[1] 통계청, 생활시간조사: 피곤함에대한정도, 통계청, 2014.

[2] Grillon, C., Quispe-Escudero, D., Mathur, A., & Ernst, M. (2015). Mental fatigue impairs emotion regulation. Emotion, 15(3), 383.

[3] Hawley JA and Reilly T, "Fatigue revisited", Journal of sports sciences, 15(3): 245-6, 1997.

[4] Annerstedt, M., Jönsson, P., Wallergård, M., Johansson, G., Karlson, B., Grahn, P., ... & Währborg, P. (2013). Inducing physiological stress recovery with sounds of nature in a virtual reality forest—Results from a pilot study. Physiology & behavior, 118, 240-250.

[5] Jeon, J. Y., Jo, H. I., & Lee, K. (2021). Potential restorative effects of urban soundscapes: Personality traits, temperament, and perceptions of VR urban environments. Landscape and Urban Planning, 214, 104188.

P-018

심상음악을 동반한 기계적 마사지에 의한 뇌의 기능적 연결성 네트워크 특성

김선경[1*], 이윤진[1], 전진용[1†]

한양대학교 공과대학 디지털의료융합학과[1]

Characteristics of Brain Functional Connectivity Network by Mechanical Massage with Imaginary Music

Seonkyeong Kim[1*], Yunjin Lee[1], Jin Yong Jeon[1†]

Department of Medical and Digital Engineering, Hanyang University, Korea[1]

[*]tjsrud5440@hanyang.ac.kr

Abstract

This study was conducted to investigate the brain network changes caused by mechanical massage and listening to imaginary music. Thirty-two healthy adults participated, and all of the subjects received three treatments: sitting on a massage chair for 20 minutes, receiving a massage in a massage chair, and receiving a massage while listening to imaginary music. The time interval between each treatment was at least one week. Electroencephalogram (EEG) was measured before and after each treatment. EEG signals were analyzed, and brain clustering coefficients were derived to confirm changes in brain due to the treatments. As a result, it was confirmed that all treatments were effective in increasing the clustering coefficient of the brain network, but the coefficients increased more significantly after the treatment together with massage and imaginary music at the same time. Through the results of this study, positive changes in the brain network caused by combined stimulation of mechanical massage and imaginary music were confirmed, which can be used in various digital healthcare areas. Given that massage and music have a restorative effect on the body and mind, the results of this study will be used as basic data in the field of human well-being and health care.

1. 연구 배경

마사지는 인간의 피로와 스트레스를 해소하며 혈액순환과 수면장애 개선에 효능이 있다고 알려져 있으며 우울감 개선, 주의 결핍 개선 등의 정신건강적인 효과도 있는 것으로 알려져 있다 [1]. 또한, 현대 도시인들의 정신적, 정서적 웰빙과 회복을 위하여 음악을 통한 기분의 환기 효과를 의미하는 Jazzercise effect개념을 포괄한 music therapy를 통한 정서적인 회복 효과를 목적으로 하는 치료법이 제안되어 왔고 [2], 또한 Attention restoration theory (ART) [3]에 입각하여, Soundscape 환경에서 Restoration Effect 가 연구되었다 [4, 5].

음악과 마사지의 정신생리학적 회복효과에 대한 임상적 증거는 부족하며, 복합적인 효과는 조사된 바 없다. 본 연구에서는 건강한 성인을 대상으로 심상음악(Imaginary Music)과 마사지가 제공되는 안마의자(더 팬텀: BFR-8050, 바디프랜드)의 사용 전후로 뇌파 및 심박변이도 측정과 스트레스 검사를 수행하였다. 사람의 뇌는 정보를 처리할 때 뇌의 특정 부분이 활성화되어 이루어지는 것이 아니라 각 영역이 연결되어 정보를 처리하게 된다. 따라서 Graph 이론에 입각한 네트워크 분석을 통하여 뇌의 각 영역이 어떻게 기능적 연결을 이루고 있는지 대한 이해가 필요하다.

2.연구 방법

총 32명의 피험자가 실험에 참여하였다. 피험자의 스트레스 개선 효과를 평가하기 위해 한글판 스트레스 자가척도 (PSS, Perceived Stress Scale) [6]를 사용하였다. 각 피험자의 안마의자에서 처치는 20분씩 A: 활동 없는 휴식, B: 마사지, C: 마사지+심상음악이며, 최소 1주일 이상의 간격으로 시행하였으며 처치 순서는 랜덤으로 배정되었다. 뇌파의 측정은 처치 전 후로 19채널의 DSI-24(Wearable sensing Laxtha, USA)를 사용하여 5분간 개안 상태에서 눈 앞의 ＋ 형태를 바라본 후 측정하였다. 이 때, sampling rate는 300Hz로 설정하였으며, 표준 국제 10-20 시스템 사용하였다. :(Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T7, T8, Pz, P3, P4, T5, T6, O1, O2)



[그림1. 실험 프로세스]

뇌파의 잡음을 최소화하기 위해 수행되는 기본적인 전처리는 BrainVision Analyzer 2.2를 이용하였다. 1~40Hz의 bandpass filtering을 통해 측정 중 발생할 수 있는 피험자의 움직임과 안마의자 전원에 의해 발생되는 잡음을 제거하였으며 Ocular Correction ICA를 통하여 눈 깜빡임에 의한 잡음을 제거하였다. 이 후 Raw Data Inspection을 통하여 최종적으로 잡음을 최소화하였다. Pre-processing된 뇌파 데이터를 size 4s, overlap 2s로 설정하여 Segmentation한 후 FFT(Fast Fourier Transform, 고속 푸리에 변환) 사용하여 Power Spectral Density(PSD)를 계산하였고 8-13Hz의 알파 대역의 기능적인 연결성을 측정하기 위해 Coherence를 사용하였다. Coherence는 특정 주파수에서 두 EEG 신호 사이의 위상 일관성 정도를 0에서 1 사이의 값으로 측정한다. 1은 두 신호 간의 완벽한 위상 동기화를 나타내고, 0은 위상 관계가 없음을 나타낸다.

본 연구에서는 알파 대역에서의 coherence 인접 행렬을 기반으로 네트워크를 구성했다. 네트워크의 노드는 채널을

나타내며 엣지는 각 노드 쌍의 coherence에 의하여 가중치가 부여되었다. Local Threshold 방법 중 하나인 K-Nearest Neighbors (KNN) 알고리즘을 사용하여 K=10으로 설정하여 binary matrix를 생성하였다.

네트워크 분석에서 클러스터링 계수는 네트워크의 결집 정도를 정량화하는 척도이다[7]. 네트워크에서 노드 i의 클러스터링 계수는 이웃 노드 간의 연결 수와 그 사이의 최대 연결 수의 비율인 (k_i*(k_i-1))/2로 정의된다. 수학적으로 노드 i의 클러스터링 계수는 다음과 같이 정의할 수 있다.

$$C_i = \frac{2E_i}{(k_i(k_i - 1))}$$

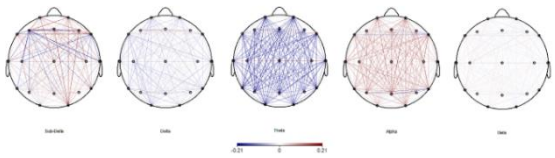
여기서 E_i는 i의 인접 노드 사이의 모서리 수이고 k_i는 노드 i의 차수이다. 네트워크의 클러스터링 계수는 모든 노드의 클러스터링 계수의 평균이다.

각 연구결과의 통계적 유의성을 확인하기 위해서 비모수 순열 테스트 방법을 사용하였다. 두 그룹 간의 테스트 통계로서 연구된 각 clustering coefficient에 대해 t-값을 계산하였다. 순열 그룹의 t-값을 5000번 반복하여 계산하고 그룹 차이에 대해 검정 통계의 null 분포를 얻었다. t-값이 관찰된 검정 통계량보다 큰 표본 순열의 비율을 관찰된 그룹 차이의 p-값으로 결정하고, 유의 수준은 p < 0.05로 설정하였다.

3. 연구 결과

수집된 EEG 데이터를 바탕으로 분석한 결과 coherence의 경우 마사지만 체험한 처치(B)는, 두정엽과 전두엽의 알파파 phase의 Coherence가 높게 산출되어 휴식을 취한 처치(A)보다 Functional Connectivity가 유의하게 증가하였다.

또한 심상음악과 마사지를 함께 체험한 처치(C)가 두정엽과 전두엽의 알파파 phase의 coherence가 더 높게 산출되어 마사지만 체험한 처치(B)보다 Functional Connectivity가 더욱 유의하게 증가한다. 이는 뇌 영역이 서로 기능적으로 연결되어 있고 동일한 신경 프로세스에 관여할 가능성이 있음을 시사하며 실험 조건을 통한 변화는 뇌 네트워크 구성 및 정보 처리의 동적 특성에 대한 통찰력을 제공할 수 있다[8].



AB	P3) Coh(Cz	P3) Coh(T5	P3) Coh(Fz	P3) Coh(Fp2	P3) Coh(F4	P3) Coh(T4
change	-0.1424	-0.2710	-0.0755	-0.0827	-0.0342	-0.0531
P-value	0.0221	0.0031	0.2387	0.2130	0.5872	0.3930

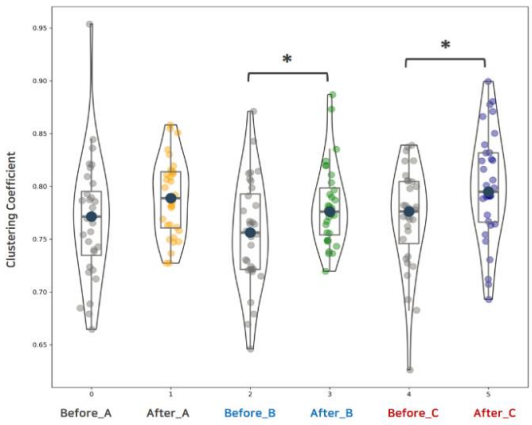
AC	P3) Coh(Cz	P3) Coh(T5	P3) Coh(Fz	P3) Coh(Fp2	P3) Coh(F4	P3) Coh(T4
change	0.2338	0.2042	0.1839	0.1391	0.1287	0.1293
P-value	0.0006	0.0066	0.0019	0.0112	0.0105	0.0429

BC	P3) Coh(Cz	P3) Coh(T5	P3) Coh(Fz	P3) Coh(Fp2	P3) Coh(F4	P3) Coh(T4
change	0.0914	-0.0668	0.1084	0.0564	0.0945	0.0763
P-value	0.1656	0.3629	0.0319	0.2452	0.0832	0.2236

[그림2. 처치 전/후 Alpha Coherence(P3) 변화량과 유의수준]

Clustering Coefficeint의 경우에도 휴식만 취한 처치(A)보다 마사지를 체험한 처치(B)에 알파 대역의 Clustering coefficient 값이 유의하게 상승하였다. ($p<0.05$) 또한 마사지만 체험한 처치(B)보다 심상음악과 마사지를 함께 체험한 처치(C)가 알파 대역의 Clustering coefficient가 더 유의하게 증가하였다. ($p<0.01$)

이러한 클러스터링 계수가 높은 네트워크는 고도로 클러스터링 된다고 하는데, 이는 노드가 촘촘하게 연결된 그룹을 형성하는 경향이 있는 반면, 클러스터링 계수가 낮은 네트워크는 상대적으로 느슨하게 서로 연결되어 있다는 것을 의미한다.



[그림3. Clustering coefficient 전/후 비교]

따라서 본 연구의 결과를 통하여 기계적 마사지만 단일로 체험한 경우에도 뇌 내 노드 간의 연결성과 결집 정도가 증가하지만 기계적 마사지와 심상 음악이 결합된 처치가 전체 더 효과적으로 뇌 내 연결성과 결집 정도를 강화시키는 효과가 있음을 확인할 수 있다.

4. Acknowledgements

본 초록은 (주)바디프랜드의 지원을 받아 수행된 연구임(202200000003599)

5.참고 문헌

[1] Field, T., Diego, M., & Hernandez-Reif, M. (2007). Massage therapy research. Developmental Review, 27(1), 75-89.

[2] Robinson, J. (2005). Deeper than reason: Emotion and its role in literature, music, and art. Oxford University Press on Demand.

[3] Kaplan, R., & Kaplan, S. (1989). The experience of nature: A psychological perspective. Cambridge university press.

[4] 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.

[5] Jeon, J. Y., Jo, H. I., & Lee, K. (2021). Potential restorative effects of urban soundscapes: Personality traits, temperament, and perceptions of VR urban environments. Landscape and Urban Planning, 214, 104188.

[6] Cohen, S. (1986). Contrasting the Hassles Scale and the Perceived Stress Scale: Who's really measuring appraised stress?.

[7] Sara Nadiv Soffer and Alexei Vázquez (2005). Network clustering coefficient without degree-correlation biases. American Physical Society.

[8] David A. Peterson, Michael H. Thaut. (2007). Music increases frontal EEG coherence during verbal learning. Neuroscience Letters.

P-019

감정유발 영상 시청 시 감정적 공감을 반영하는 피험자 간 뇌파 기능적 연결성 특성

김현, 김경환

연세대학교 의공학과

Characteristics of Dyadic Inter-brain EEG Functional Connectivity that Reflect Emotional Empathy during Watching Emotional Videos

H. Kim, K. H. Kim *

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, Korea

*khkim0604@yonsei.ac.kr

Abstract

This study aimed to investigate characteristics of EEG functional connectivity between two individuals when watching emotional videos, specifically focusing on the impact of emotional convergence. Based on the assumption that the highlight scene would elicit emotional empathy, this study investigated EEG synchronization between subjects while watching emotional movies. The study aimed to answer two questions: 1) Does emotional empathy increase during the highlight scene, leading to EEG synchronization between subjects? 2) Does the similarity of emotional states induced by the video affect the level of EEG synchronization? The results showed a decrease in alpha-band EEG synchronization during the highlight scene, which was different from the correlation between emotional empathy and beta-band functional connectivity. The findings suggest that the beta-band EEG synchronization observed during emotional video watching appears to be a reliable indicator of emotional empathy, possibly through the activation of the mirror neuron system. In contrast, the decrease in alpha-band synchronization was likely due to heightened visual attention towards the stimuli, rather than emotional empathy.

1. 연구 배경

두 사람 이상의 실험 참가자로부터 동시에 뇌 활동을 기록하는 하이퍼스캐닝 기법은 사회적 상호작용에 관한 신경기전을 규명하는데 효과적인 도구이다. 하이퍼스캐닝 연구를 통해 상호주의행동 (joint attention), 협력, 경쟁, 대화 등의 상호작용 상황 하에서의 뇌 활동 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이 중 타인의 감정을 이해하고 공유하는 능력인 감정적 공감성에 관한 연구 또한 상호작용 연구에서 중요한 분야 중 하나이지만, 두 사람 간 뇌파 동기화에 있어 감정적 공감성의 역할에 대해 거의 알려진 바가 없다.

감정유발 영상을 두 사람이 동시 시청 시 같은 공간에서 두 사람의 감정상태가 유사해지므로 암묵적으로 두 사람 간 감정적 공감성을 유발한다. 본 연구에서는 감정유발 영상 시청 시 감정적 공감성을 반영하는 피험자 간 뇌파 동기화 특성을 조사하고자 하였다. 특히 다음 두 가지 질문에 대한 답을 하고자 한다. 1) 영상의 하이라이트 장면 시청 시 감정적 공감성이 증가하여 피험자 간 뇌 활동 동기화를 유발하는가? 2) 영상에 의해 유발된 두 사람 간 감정상태의 유사성이 뇌파 동기화의 수준에 영향을 미치는가? 본 연구에서 감정유발 영상에 의한 동시시청 쌍의 상호작용에 따른 뇌파 동기화 특성을 조사함으로써 감정적 공감에 대한 신경기전을 보다 깊이 있게 이해하는 데 기여할 것으로 기대된다.

2.연구 방법

2.1. 실험절차

본 연구는 연세대학교 학생 16쌍을 대상으로 실시되었으며 평균 연령은 22.5세(±1.65세), 8쌍은 남성이었다 (IRB number: 1041849-201804-BM-034-03). 모든 참가자들은 신경 정신 질환이 없었다. 적어도 1년 이상 알고 지낸 동성 친구관계를 실험 참가자 대상으로 하였다. 실험 참가자들은 모니터 앞에 나란히 앉아 2분 길이의 감정유발 영화 장면을 시청하였으며, 실험 진행 중 대화 나 직접적인 상호작용을 하지 않도록 지시를 받았다. 총 32회 시행으로 구성되며 각 시행은 그림 1과 같이 워싱 기간, 고정, 영상자극 제시, 정서적 자기평가의 순서로 이루어진다. 감정적 자기평가는 블라인드로 진행되며, valence, arousal, 선호도를 평가하였다. 두 실험 참가자의 arousal 점수와 valence 점수의 차이를 이용하여 감정적 공감 점수를 계산하였다. 32개의 모든 영화 장면에 대한 평균 감정공감 점수를 사용하여 각 실험 참가자 쌍에 대한 감정공감 정도를 파악하였다. 실험수행 동안 기준전극 FCz와 접지전극 AFz가 있는 10-20 시스템 (Brain Products, GmbH, Munich, Germany)을 사용하여 500Hz 샘플링 주파수로 64채널 EEG 신호를 기록하였다.

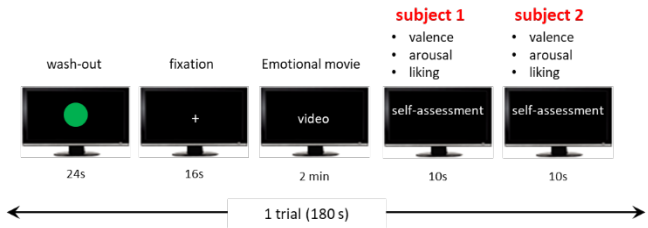


그림 1. 실험 패러다임

2.2. 분석방법

2.2.1. 하이라이트 장면 정량화

2분 길이의 영상자극 중 하이라이트 장면을 판단하기위해 멀티미디어 콘텐츠 분석을 분석하였다. 이는 영상 내 이미지와 오디오 성분으로부터 valence 및 arousal 수준을 자동으로 추정하는 분석기법이다 [1]. 각 영상에서 추정된 arousal 점수를 0-1 사이의 값을 갖도록 표준화한 후, 0.8점 이상에 해당하는 구간을 하이라이트 장면, 0.6점 이하에 해당하는 시간 구간을 비-하이라이트 장면으로 자극 조건을 설정하였다.

2.2.2. 뇌파 전처리 및 피험자 간 동기화 분석

영화 시청 시 기록된 뇌파로부터 기준 전위는 전체 전극에 대한 평균 전위로 재조정되었다. 동잡음 및 안전도를 포함한 노이즈를 제거하기 위해 독립성분 분석을 수행한 후 200Hz까지 다운샘플링하여 계산 효율을 높였다. 그 후, Hilbert 변환을 적용하여 세타(4-7 Hz), 알파(8-12 Hz), 베타(14-20 Hz), 감마(30-50 Hz)의 4개 주파수 대역에 대해 EEG 신호를 필터링하여 순간 위상을 얻었다. 각 시행마다 시간 간격을 5초 간격으로 나눈 후 위상 잠금 값(PLV, phase locking value)을 이용하여 두 피험자의 전극 간 위상 안정성을 계산하였다 [2]. 허상 연결성 (spurious synchrony)을 최소화하고자 PLV 값 중 허수부만을 취하였다. 이후 모든 전극 간의 기능적 연결성을 계산하여 인접행렬(adjacent matrix)을 구하였으며, 좌우 개인으로서의 위치에 따른 피험자 간의 기능적 연결성의 차이가 없다고 가정하여 대칭영역 간의 평균 기능적 연결성 값을 계산하였다.

2.2.3. 통계분석

하이라이트 장면과 비-하이라이트 장면 구간 동안 피험자 간 PLV 값을 계산하였으며, 전체 동시 시청 쌍의 모든 전극 간 기능적 연결성에 대해 대응표본 t-test를 사용하여 하이라이트 조건 간 차이를 비교하였다. 두 사람 간 감정상태의 유사성과 뇌파 동기화 간의 관계성을 조사하고자 동시시청한 총 16쌍의 피험자에 대해 피험자 간의 valence/arousal 감정공감 점수와 뇌파 동기화 사이의 스피어만 상관관계 분석을 수행하였다. 감정 유사성과 뇌파 동기화 간 연관성이 동시시청에 따른 상호작용에 의해 유발된 것인지 검증하고자 임의 쌍으로부터 얻은 감정 유사성과 뇌파 동기화 간 상관관계 계수를 계산하는 과정을 1,000회 반복하였다. 상관계수의 대리분포 (surrogate distribution)를 이용하여 동시시청 16쌍의 상관계수 값의 유의확률을 계산하였다. Spurious synchrony를 배제하고자 전극 간 유의한 기능적연결성이 2개 초과인 경우만을 분석 대상으로 하였다.

3. 연구 결과

3.1. 하이라이트 장면 시청 시 뇌파 동기화

동시시청 쌍의 하이라이트 장면 및 비-하이라이트 장면 시청 시 뇌파 동기화 차이를 대응표본 t-검정을 이용하여 비교하였다. 통계분석 결과 하이라이트 장면 영상 시청 시 두 사람 간 두정후두부의 알파대역 기능적연결성이 유의하게 감소하였다 ($p<.05$, FDR corrected).

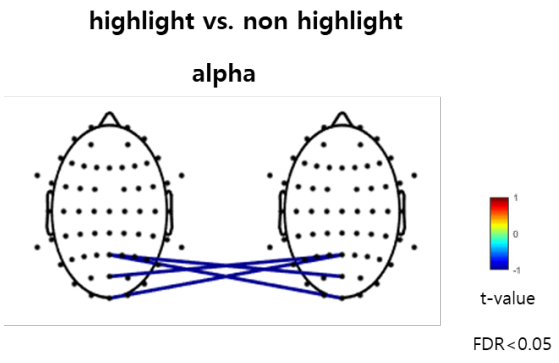


그림 2. 하이라이트 장면과 비-하이라이트 장면 영상 시청 시 두 사람 간 뇌파 동기화의 통계적 비교결과(대응표본 t-검정 결과 t값을 색상으로 나타냄. FDR 보정 결과 유의수준 0.05 이하인 기능적 연결성만을 표시).

3.2. 감정적 공감성과 뇌파 동기화 간 연관성

그림 3은 동시시청 쌍의 valence 감정적 공감점수와 뇌파 동기화 간 상관관계 분석결과를 나타낸다. 두 사람 간 valence 감정상태가 유사할수록 전두부 및 좌측 측두부의 저베타대역 기능적연결성이 증가하였다 ($p<.001$). 두 사람 간 arousal 감정적 공감점수와 뇌파 동기화 간 상관관계 분석결과 모든 주파수 대역에서 유의한 기능적연결성이 확인되지 않았다.

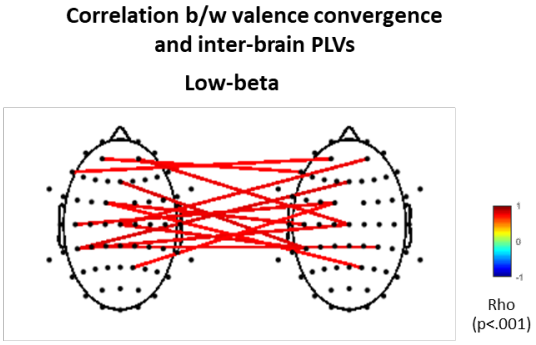


그림 3. 두 사람 간 valence 감정적 공감점수와 뇌파 동기화 간 스피어만 상관관계 분석결과(스피어만 상관계수 Rho 값을 색상으로 나타냄. Surrogate testing 결과 유의수준 0.05이하이며 상관관계 분석결과 유의수준 0.001이하인 기능적연결성만을 표시).

4. 고찰 및 결론

본 연구에서는 감정유발 영상 시청 시 감정적 공감성을 반영하는 피험자 간 뇌파 동기화 특성을 규명하고자 하였다. 감정적 공감성을 두 사람이 영상 시청 시 유발된 감정 상태의 유사성으로 정의하였으며 valence, arousal 점수 각각에 대해 감정적 공감점수를 얻었다.

먼저, 영상자극에 대한 몰입도가 높을수록 영상에 의해 유발된 감정적 공감이 높아져 피험자 간 뇌파 동기화가 유발되는지 검증하였다. 몰입도가 높은 하이라이트 장면과 그렇지 않은 비-하이라이트 장면에 대해 피험자 간 뇌파 동기화를 비교한 결과 하이라이트 장면 시청 시 두정후두부에서 피험자 간 알파대역 기능적 연결성이 감소하였다. 이는 이전연구에서 높은 각성도 (arousal)를 유발하는 영상 시청 시 피험자 내 알파대역 기능적연결성 감소와 일관되는 결과이다 [3]. 따라서 피험자 간 알파대역 동기화 감소는 감정적 공감성보다는 높은 각성을 유발하는 하이라이트 장면 시청 시 영상자극에 대한 집중력 증가로 인한 알파대역 억제를 반영하는 것으로 판단된다.

감정유발 영화를 동시시청 시 두 사람 간 valence 감정상태가 유사할수록 저베타대역 기능적연결성이 증가하였다. 이를 통해 valence 점수의 유사성이 감정적 공감성을 반영한다고 볼 수 있다. 저베타대역은 타인의 행동 관찰 시 활성화되는 거울뉴런 시스템을 반영하는 것으로 알려져있다 [4]. 같은 공간에서 영화를 동시 시청 시 암묵적인 감정적 공감이 강하게 형성될수록 거울뉴런 시스템 활성화에 의해 피험자 간 뇌파 동기화가 증가하는 것으로 판단된다.

5. Acknowledgements

본 연구는 Korea Institute of Science and Technology (KIST) Institutional Program의 지원을 받아 수행하였음 (2E32341-23-066); 본 연구는 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (2022R1A6A3A13068868).

6.참고 문헌

[1] A. Hanjalic and L. Q. Xu, “Affective video content

representation and modeling," *IEEE Trans. Multimed.*, vol. 7, no. 1, pp. 143–154, 2005.
[2] J.-P. Lachaux, E. Rodriguez, J. Martinerie, and F. J. Varela, "Measuring phase synchrony in brain signals," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 8, no. 4, pp. 194–208, 1999.
[3] H. Kim, P. Seo, J. W. Choi, and K. H. Kim, "Emotional arousal due to video stimuli reduces local and inter-regional synchronization of oscillatory cortical activities in alpha- and beta-bands," *PLoS One*, vol. 16, no. 7, p. e0255032, 2021.
[4] S. I. Milston, E. J. Vanman, and R. Cunnington, "Cognitive empathy and motor activity during observed actions," *Neuropsychologia*, vol. 51, no. 6, pp. 1103–1108, 2013.

P-020

Transcranial magnetic stimulation via temporal interference

Jeongju Moon[1*], Younghoon Park[1], Hyeongyu Kim[1], Kyungsik Eom[1]
Department of Electronic Engineering, Pusan National University, Pusan, Korea[1]
[*]jeongjudal96@naver.com

Abstract

Temporal interference (TI)-transcranial magnetic stimulation (TMS) has been introduced as a novel non-invasive technique for achieving precise stimulation in deep brain tissue. This method involves using two independent coils to generate two high-frequency electric fields with a small difference in frequency. As nerve membranes do not function effectively at high frequencies, they act as low-pass filters, enabling a neuron located at the intersection of two electric fields to detect their frequency difference. Although the efficacy of TI-TMS has been confirmed, the specific frequency patterns that determine the threshold for firing neurons using this technique have not been comprehensively investigated. Here, we utilize Python, NEURON, and MATLAB to simulate TI-TMS by varying the carrier frequency from 1 kHz to 10 kHz and the beat frequency from 0, 5, 10, 20, and 50 Hz for each carrier frequency. Additionally, a fundamental component in the mechanism of generating an action potential (AP) is evaluated by taking into consideration both electric field and activating function at the precise location where the AP occurs. As carrier frequency increases, it has been observed that current threshold of TI-TMS decrease. On the contrary, as the beat frequency increases, current threshold increases. Furthermore, the electric field has a greater influence than the activating function in the generation of AP. The findings of this study may enhance our comprehension of the underlying mechanisms of TI-TMS, thereby facilitating the development of more efficient and accurate non-invasive brain stimulation methods.

1. Background

Non-invasive focal stimulation of deep brain regions has been a significant objective in the fields of neuroscience and neuromodulation for the last few decades. TMS is a non-invasive brain stimulation method that generates electric fields in specific cortical regions through the delivery of pulsed magnetic fields via coils using electromagnetic induction and has been a prominent clinical implication. The effectiveness of TMS is mostly confined to the cortex's surface because the magnetic field is attenuated rapidly, and precise targeting is necessary to avoid stimulating non-targeted areas, which could result in negative effects that reduce the therapy's benefits; thus, the need to balance depth and focality is TMS's intrinsic limitation.

Temporal interference stimulation (TIS) is a non-invasive method for deep brain stimulation that utilizes multiple electric fields with slightly different frequencies to generate a temporal interference field. This field can be tracked by neurons due to an envelope that oscillates at frequencies that neurons can follow. However, the conventional TIS places electrodes above the head to deliver the electric current raising concerns about skin-electrode impedance, which is able to deteriorate the electric current propagating in the result of the spatial precision of the electric field generated[1]. Also electric current has tendencies to shunt through the scalp and to spread in the head.

TMS, on the other hand, can overcome these limitations and maintain a constant voltage and current in the coil due to the high electrical impedance of living tissue, which cannot distort the magnetic field induced by TMS. The combination of TIS with TMS has the potential to improve the spatial resolution and targeting of deep-brain stimulation[1].

Previous studies have validated the concept of TI-TMS using simulation and in-vivo experiments. These studies focused on validity, focality, steerability, and coil placement[1][2][3]. The effect of TMS depends on a variety of parameters, including coil shape, frequency, duration, type of neuron, etc. Thus, we measured current threshold according to carrier and beat frequencies. Also, we examined the critical parameter in TI-TMS via simulations. We have used MATLAB to calculate the spatial term of the induced electric field from coils, and Python and NEURON to simulate the neural responses to TI-TMS using a myelinated mammalian axon model.

2. Method

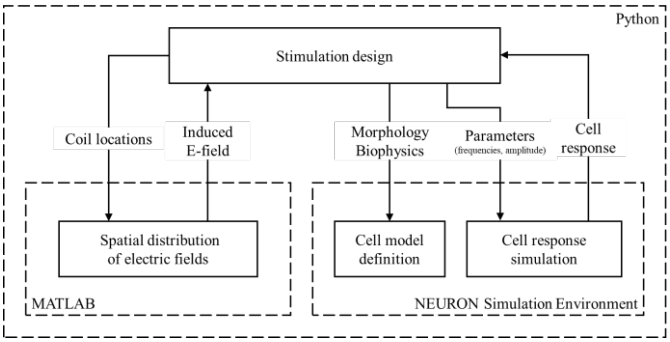


Fig 1. Scheme of simulation environment's architecture

The simulation code used in this study was developed by modifying the TIS simulation code based on the TMS simulation code[4][5]. The simulation is controlled via Python, which runs the relevant processes including MATLAB and NEURON (Fig 1). First, Python imports spatial terms of induced electric fields from MATLAB and then simulates the neural responses to TI-TMS with NEURON package.

Fig 2A shows the simulation environments. As TMS induces a large transmembrane current at the axon terminal[5], the coil was positioned close to one end of the axon. To minimize the influence of TMS on the other end, we modeled the nerve cell as a long axon structure. The long axon was placed on the xy-plane along the x-axis. And then two circular coils were positioned to have a spatial distribution of electric fields similar to the figure of eight coil on the xy-plane. The coils were positioned with its center at (0, 2cm, 1cm) and (0, -2cm, -1cm), parallel to the xy-plane.

As the first step, we observed the neural responses to TI-TMS according to different frequencies at both ends of the model. We conducted simulations with carrier frequencies ranging from 1kHz to 10kHz, with beat frequencies of 0, 5, 10, 20, and 50Hz for each carrier frequency. Following that, we evaluated which parameter is critical for the generation of action potential (AP) by comparing the threshold

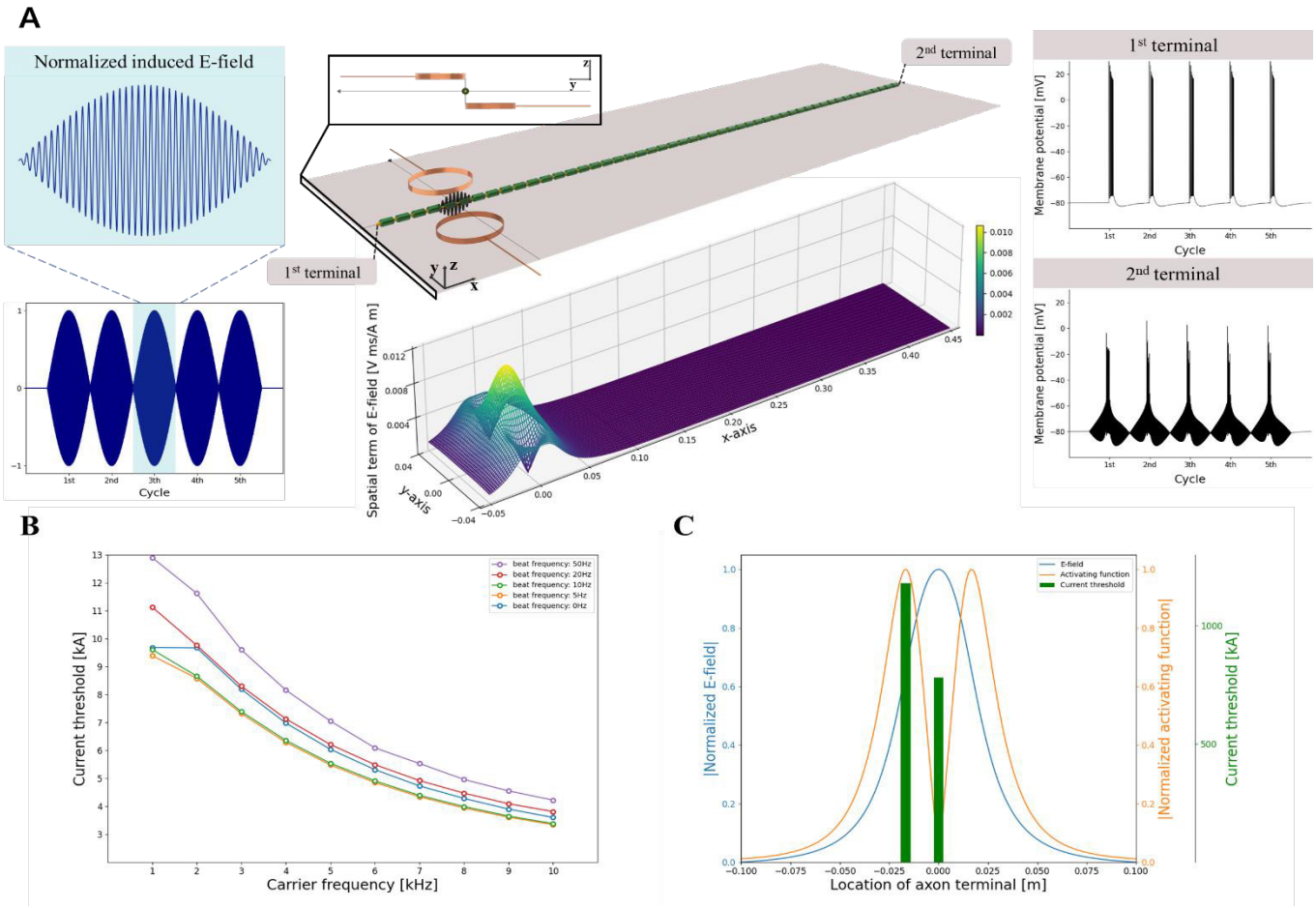


Fig 2. A: The simulation environments B: Current threshold according to carrier and beat frequencies C: Current threshold when AP generation site located at which electric field and activating function is the largest.

values under conditions where the activating function is the largest, and the electric field is the largest at the site of AP initiation with carrier and beat frequency of 2 kHz and 5 Hz respectively. We ran simulations for a total duration of six beats. And we adjusted the current of the coil with higher frequency to match the intensity of the electric field generated from the two coils in the region where the neuron is located.

3. Results

Fig 2B indicates the threshold of coil currents according to carrier frequencies and beat frequencies. As carrier frequency increases, it has been observed that the threshold of TI-TMS decreases. In contrast, as the beat frequency increases, the threshold also increases. From these results, it can be concluded electric field strength from the coil increases more rapidly than the threshold of the electric field required to fire the neuron as carrier frequency increases. When the beat frequency is 5 Hz and 10 Hz, there appears to be a decreasing trend in the threshold difference from a maximum of 0.22 kA at a carrier frequency of 1 kHz to 0.04 kA at a carrier frequency of 10 kHz. This suggests that as the carrier frequency increases, the threshold seems to converge towards a certain value. Since the threshold is large for beat frequencies of 20 Hz and 50 Hz for all the examined carrier frequencies compared to the case of 0 Hz, it appears that these beat frequencies are not suitable for use in TI-TMS at this range.

Fig 2C shows the threshold in the region where the activating function is the largest and electric field is the largest. All APs were generated at the axon terminal, and the threshold is much lower when electric field is high at the axon terminal. Even, the ratio of thresholds is 1.51 and reciprocal ratio of electric fields is 1.52 at both regions. Thus, it can be inferred that the electric field is more critical than the activating function when stimulating the nerve using TI-TMS.

Through further research on spatial distribution according to coil shape and steerability, it may be possible to develop an improved non-invasive neural stimulation device compared to conventional methods.

4. Acknowledgements

This work was supported by National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT)(2020R1C1C1010505) and by BK21PLUS, Creative Human Resource Education and Research Programs for ICT Convergence in the 4th Industry Revolution

5. References

[1] Z. Xin et al. "Magnetically Induced Temporal Interference for Focal and Deep-Brain Stimulation." *Front Hum Neurosci*, 2021 Sep 27;15:693207.

[2] Sorkhabi M. M. et al. "Temporally Interfering TMS: Focal and Dynamic Stimulation Location." *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc,* 2020 Jul;2020:3537-3543.

[3] Khalifa A. et al. "Magnetic temporal interference for noninvasive and focal brain stimulation." *J Neural Eng,* 2023 Jan 18;20(1):016002.

[4] E. Mirzakhalili et al. "Biophysics of Temporal Interference Stimulation." *Cell Syst,* 2020 Dec 16;11(6):557-572.e5.
[5] Pashut T. et al. "Mechanisms of magnetic stimulation of central nervous system neurons." *PLoS Comput Biol,* 2011 Mar 24;7(3):e1002022.

P-021

심층 스파이킹 신경망 에서의 이미지 분류를 위한 지도 학습 기반 무작위 추출 스파이크 인코딩 알고리즘

양근보[1], 강영신[1], 박철수[1*]
광운대학교 컴퓨터공학과[1]

Supervise-based Random Sampled Spike Encoding Algorithm for Image Classification in Deep Spiking Neural Networks

Geunbo Yang[1] , Youngshin Kang[1] , Cheolsoo Park[1*]
School of Computer engineering, Kwangwoon University, Korea
[*]cheolsoopark@kw.ac.kr

Abstract

Spiking Neural Network (SNN) is third-generation neural networks, which are gaining attention following the deep neural network (DNN). In particular, a deep spiking neural network (DSNN) architecture that combines the learning methods of DNN with the structure of SNN is emerging as a new research field. This paper proposes a spike encoding algorithm for image classification based on random sampling method, which is specialized for the input characteristics and advantages of SNN. Our spike encoding algorithm yielded in superior performance on the MNIST image dataset, even though the proposed DSNN model had a significantly reduced number of input neurons and a short spike time length.

1. 연구 배경

웨어러블 디바이스 혹은 IoT 기기의 필요성이 증가하면서 탑재되는 인공지능 모델의 성능 역시 중요해지고 있다. 특히 하드웨어 기기의 특성상 전력이 제한적이기 때문에 기기에 탑재되는 모델의 성능 중에서도 연산량이나 에너지 효율성 측면의 성능에 초점을 두고 연구가 활발히 이루어지고 있다 [1]. 최근에는 이러한 연구에 맞추어 기존 2세대 신경망인 심층 신경망의 전력 소모량 측면에서의 단점을 보완하기 위해 생물학적으로 실제 사람의 뇌를 그럴듯하게 모방하여 만든 저전력 기반의 높은 에너지 효율성을 가지는 스파이킹 신경망 구조가 주목받고 있다.

스파이킹 신경망은 3세대 신경망으로 사람의 뇌에서 뉴런이 작동하는 방식을 모방하여 동작한다 [2]. 일정한 값을 가지는 전기적 신호를 뉴런에 누적하여 일정 임계값이 넘어가면 발화하여 전기적 신호인 스파이크가 생성되는 뉴런의 동작 방식에 기인하여 스파이킹 신경망은 스파이크가 생성되지 않은 0과 스파이크가 생성된 1의 값만으로 구성된 스파이크 열을 이용하여 학습된다. 그렇기 때문에 스파이킹 신경망은 곱셈 연산 없이 뉴런 모델에 값이 계속 누적되는 구조이기 때문에 연산량 측면에서 매우 효율적이다.

스파이킹 신경망의 입력과 출력은 0또는 1의 스파이크 열로 이루어져 있기 때문에 입력 값을 스파이크 열로 변환하는 인코딩 알고리즘이 필수적이다. 스파이크 인코딩 알고리즘은 대표적으로 생물학적 매커니즘에 영감을 받아 자극의 세기, 즉 입력 값의 크기의 비율에 따라 스파이크를 생성하는 Poisson 인코딩 [3] 방식과, 입력 값에 비례하여 빠르게 스파이크를 생성하는 Time-to-first 인코딩 [3] 방식이 대표적이다.

스파이킹 신경망의 특성 상 이산적인 스파이크 신호가 입력 뿐 아니라 뉴런 모델을 통해 출력으로 나오기 때문에 미분이 불가능하다. 그렇기 때문에 기존 심층 신경망에서 사용하던 오차 역전파 기반의 학습 방법을 적용 할 수 없기 때문에 스파이킹 신경망에서는 입력 스파이크와 출력 스파이크의 타이밍의 인과관계를 고려하여 가중치를 업데이트하는 생물학적 매커니즘에서 영감을 받은 Spike Timing–Dependent Plasticity (STDP) [4] 학습 방법을 사용한다.

하지만 생물학적인 학습 매커니즘이 완전히 밝혀지지 않았기 때문에 STDP 학습 방법이 불완전 하기 때문에 성능상의 문제가 존재한다. 이를 해결하기 위해 최근에는 surrogate gradient function [5]을 이용하여 스파이크 열을 미분 가능하도록 근사하여 심층 신경망의 학습 방법을 스파이킹 신경망에 응용한 심층 스파이킹 신경망 구조가 활발하게 연구되고 있다.

본 논문에서는 Uniform distribution 기반의 무작위 추출 방법을 이용하여 지도 학습 기반의 스파이크 인코더를 이용한 인코딩 방법을 제안한다. 해당 알고리즘은 784개의 픽셀 값을 가지는 MNIST 데이터셋을 통해 심층 스파이킹 신경망 구조에서 학습되었으며, 784개의 입력 뉴런이 아닌 무작위 추출을 통하여 입력 뉴런의 개수를 줄여 기존 방식보다 더 적은 개수의 뉴런만을 가지고도 더 짧은 스파이크 시간 축에서 높은 성능을 보여주는 것을 확인하였다.

2.연구 방법

스파이킹 신경망의 스파이크 시간 축 길이를 t로 설정하고 t = M x N으로 M과 N 값을 설정해주었다. 세 변수는 모두 하이퍼 파라미터로써 조정된다. 그 후에, 그림 1과 같이 패치의 행과 열 크기를 각각 M과 N으로 설정하여 784개의 픽셀을 가지는 MNIST 이미지 데이터에서 Uniform distribution 기반으로 패치 크기에 맞는 픽셀 구간을 선택하여 하나의 뉴런을 구성하도록 알고리즘을 설계하였다. (M, N) 형태를 가지는 뉴런을 (M * N, 1) 형태로 바꾸어 준 후에 라벨 정보를 주면서 스파이크 축으로 변환하기 위한 뉴럴 인코더를 설계하였다. 뉴럴 인코더의 활성화 함수로서 임계값 기반의 LIF 뉴런 모델을 선택하였으며, 입력 뉴런의 개수 역시 하이퍼 파라미터로 설정하여 오차역전파 기반의 학습을 진행하였다.

스파이크 인코더를 통해 생성된 입력 뉴런 개수만큼의 스파이크 열을 통해 MNIST 이미지를 분류하기 위해서

하나의 fully-connected 층을 추가하여 오차역전파 기반으로 학습을 진행하였다.

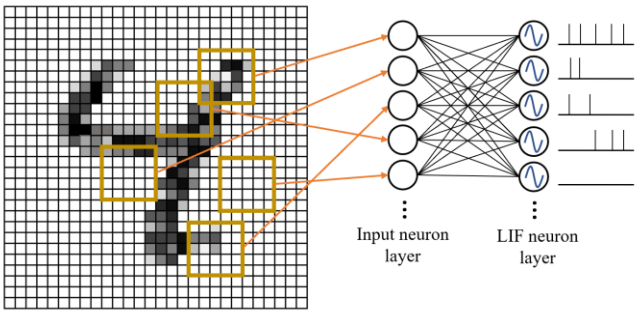


그림 1. 무작위 추출 방식 스파이크 인코더

제안된 구조는 Pytorch 기반의 DSNN 라이브러리인 spikingjelly 라이브러리에서 구현되었으며, 인코더 부분의 경우 LIF 뉴런의 임계값은 1로 설정하였고, DSNN 네트워크의 LIF 뉴런의 임계값은 0.1로 설정하였다. 배치 사이즈는 64, adam optimization을 사용하였고, loss 함수는 MSE loss, learning rate는 0.005로 설정하여 학습을 진행하였다.

실험은 총 2가지 방식으로 진행되었다. 첫 번째 방법은 패치의 크기, 즉 시간축의 길이를 바꾸어가면서 진행한 방법이다. 시간축은 10부터 50까지 10씩 증가시키면서 실험을 진행하였다. 두 번째 방법은 입력 뉴런의 개수를 바꾸어가면서 실험을 진행하였다. 입력 뉴런의 개수가 의미하는 것이 패치를 이용한 샘플링 횟수이기 때문에 샘플링 횟수를 30, 50, 70, 그리고 100번으로 나누어 진행하였다.

3. 연구 결과

표 1은 스파이크 시간 축의 길이를 바꾸어 가면서 실험한 결과를 나타낸다. 시간축이 10, 20, 30, 40, 그리고 50일 경우 각각 95.90%, 95.40%, 95.22%, 95.47%, 그리고 95.30%의 성능을 보여주었다. 시간축이 바뀜에 따라서 성능 차이는 미미하지만, 시간축이 10일 경우에 가장 높은 성능을 보여주었기 때문에 시간축을 10으로 고정하고 두 번째 방법을 이용하여 실험을 진행하였다.

입력 뉴런 수	시간 축 (t)	M, N	정확도 (%)
100	10	5, 2	95.90%
100	20	5, 4	95.40%
100	30	6, 5	95.22%
100	40	8, 5	95.41%
100	50	10, 5	95.30%

표 1. 시간 축 차이 별 정확도 비교

표 2는 표 1에서 구했던 최적의 스파이크 시간 축 과 M, N 사이즈를 고려하여 시간 축 t를 10으로, M과 N 값을 각각 5와 2로 고정한 후 랜덤 샘플링 횟수, 즉 입력 뉴런의 개수를 바꾸어 가면서 실험한 결과 표를 나타낸다. 실험을 위해서 입력 뉴런 수를 각각 30, 50, 70, 그리고 100개로 두어 실험을 진행하였다. 기존 MNIST 데이터의 픽셀 개수인 784개와 비교하였을 때 각각의 압축률은 약 96.2%, 93.7%, 91.1%, 87.2%, 80.9%이며 입력 뉴런 수가 30개 일 때는 81.79%, 50개 일 때는 86.68%로 높지 않은 성능을 보여주었으나, 입력 뉴런 수가 70, 100개 일 때에는 각각 94.29%, 95.90%로 높은 성능을 보여주었다.

입력 뉴런 수	압축률 (%)	시간 축 (t)	M, N	정확도 (%)
30	96.2%	10	5, 2	81.79%
50	93.7%	10	5, 2	86.68%
70	91.1%	10	5, 2	94.29%
100	87.2%	10	5, 2	95.90%

표 2. 시간 축 차이 별 정확도 비교

우리가 제안하는 심층 스파이킹 신경망 구조는 입력 뉴런 수에 따라 큰 정확도 차이를 보여준다. 이는 구성되는 스파이크의 시, 공간적 패턴이 클래스마다 차이가 있으며 공간적 패턴의 경우 입력 뉴런의 수가 증가할수록 다양해 지기 때문에 정확도가 증가한다.

표 3은 기존의 포아송 인코딩 방법을 사용한 심층 스파이킹 신경망 모델과 우리가 제안한 알고리즘을 적용한 모델의 성능 차이를 보여준다. 벤치마크 모델과 우리의 실험 환경은 같도록 구성하였다.

모델	학습 가중치 수	정확도
Ours	225,000	95.90%
Benchmark	6,146,569	98.61%

표 3. 벤치마킹 모델과의 성능 비교

우리가 제안하는 모델은 벤치마크 모델에 비해서 정확도는 약 2.71% 정도 떨어지지만, 모델은 구성하는 데 있어 필요한 가중치 수는 약 27.3배정도 차이를 보여준다. 정확도 측면에서의 약간의 손실은 존재하지만, 엣지 디바이스 환경에서의 에너지 효율적인 온라인 학습에 대한 가능성을 보여주며, 동시에 데이터 증강에서의 강점도 보여준다.

4. Acknowledgements

본 연구는 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 대학ICT연구센터육성지원사업의 연구결과로 수행되었음 (IITP-2023-RS-2022-00156225).

5.참고 문헌

[1] Hu, Yu-Jia, et al. “Degradation of the in-plane shear modulus of structural BFRP laminates due to high temperature.” *MDPI Sensors*, Vol 18. No. 10, p. 3361, 2018.

[2] Ponulak, Filip, and A. Kasinski. " Introduction to spiking neural networks: Information processing, learning and applications." *Acta neurobiologiae experimentalis,* Vol 71, No.4, p. 409-433, 2011.

[3] Auge, Daniel, et al. “A survey of encoding techniques for signal processing in spiking neural networks.” *Neural Processing Letters*, Vol 53. No. 6, p. 4693-4710, 2021.

[4] Caporale, Natalia, and Y. Dan. “Spike timing–dependent plasticity: a Hebbian learning rule.” *Annu. Rev. Neurosci*, Vol 31, p. 25-46, 2008.

[5] Neftci, E. O, et al. “Surrogate gradient learning in spiking neural networks: Bringing the power of gradient-based optimization to spiking neural networks.” *IEEE Signal Processing Magazine*, Vol 36, No. 6, p. 51-63, 2019.

P-022

설치류에서의 빛 환경에 따른 뇌 활동 분석

김서현[1], 유혜지[1], 최강민[3], 진정이[1], 이경남[2], 임창환[3], 도영락[2], 이승민[1*]

국민대학교 전자공학과[1]

국민대학교 화학과[2]

한양대학교 의공학과[3]

Brain activity analysis by light environment in rodents

Seohyeon Kim[1], Hyeji Yu[1], Kang-Min Choi[3], Jeong E Jin[1], Keyong Nam Lee[2], Chang-Hwan Im[3], 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[2]

Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul 04763, South Korea[3]

* smlee27@kookmin.ac.kr

Abstract

Disruption of the circadian rhythm by light pollution, especially blue light, has adversely affected the daily life of many people. Using an implantable device, electrocorticography (ECoG) was measured when freely movable rodents were exposed to various light environments. In addition, by quantitatively analyzing ECoG acquired over a long period of time, the effect of the light environment on brain activity is analyzed from a circadian rhythm perspective. This study will ensure sufficient visual lighting without negatively affecting brain activity, maintaining a healthy circadian rhythm in daily life, and furthermore, will have a beneficial effect on mental health.

1. 연구 배경

오늘날의 인류는 해가 뜨고 지는 자연광에 의한 하루의 흐름이 아닌, 사회적으로 요구되는 일정에 맞추어 수많은 인공조명 아래에서 살아가고 있습니다. 이에 현대인들은 일출부터 일몰까지 다양한 빛의 밝기와 세기에 자연스럽게 노출되는 것이 아니라, 하루 종일 동일한 색과 세기를 지니는 인공조명에 노출되므로 빛 공해에 시달리고 있습니다.

이러한 인공조명에 의하여 청색광에 노출되는 정도가 늘어날수록 망막신경절세포(intrinsic photosensitive retina ganglion cells, ipRGCs)가 자극되어 시교차상핵(Suprachiasmatic)과 송과샘(Pineal Gland)을 통해 멜라토닌 등의 호르몬 분비에 영향을 끼치게 되며, 이는 일주기리듬의 교란을 일으키는 것으로 알려져 있습니다 [1].

이에 본 논문에서는 이식형 장치를 활용하여 자유롭게 활동할 수 있는 설치류가 다양한 빛 환경에 노출되었을 때의 뇌파를 측정하고, 장기간 획득된 뇌파를 정량적으로 분석함으로써 빛 환경이 뇌활동에 끼치는 영향을 분석합니다. 본 연구는 빛 공해가 인류에게 끼치는 영향을 분석할 뿐만 아니라, 이를 통해 인류의 일주기리듬을 개선하고 삶의 질을 높이는 것에 기여할 수 있을 것입니다.

2. 연구 방법

모든 실험 동물들은 국민대학교 동물실험윤리위원회(Kookmin University Institutional Animal Care and Use Committee, KMUIACUC)의 허가를 받고 지침에 따라 실험에 사용되었습니다(KMU-2018-02). 8주령의 Sprague-Dawley 종 수컷 쥐로 체중 180-280g인 개체를 사용하였고, 각 개체는 단일 케이지(cage)에서 사육되었으며, 물과 먹이는 자유롭게 접근하도록 하였습니다.

동물 모델의 체내에 Data Sciences International Inc. 사의 HD-S02 트랜스미터를 이식하고, 그림 1(a)와 같이 뇌피질전도(ECoG) 획득을 위한 경막외 나사 전극(Epidural screw electrode)을 이식하는 수술[2]은 2% 이소플로란(isoflurane) 호흡 마취 하에서 진행되었습니다. 이후 그림 1(b)의 X-ray 이미지를 통해 수술이 정상적으로 완료되었음을 검증하였습니다.

그림 1(c)와 같이, 빨강/초록/파랑/호박(Red/Green/Blue/Amber, RGBA) 4색 발광다이오드(light-emitting diode, LED)를 이용하여 다음 4가지의 빛 조건을 설정하였습니다: 일반적인 형광등 조명의 Light(L), 완벽한 암흑의 dark(D), 일출처럼 파랑색이 도는 높은 색온도를 지닌 빛인 circadian illuminance high (CIH), 일몰처럼 주황빛이 도는 낮은 색온도를 지닌 빛인 circadian illuminance low (CIL). 이러한 빛을 개별로 조절이 가능한 케이지에 동물 모델이 위치되었으며, 체내에 이식된 트랜스미터와 통신하기 위한 리시버가 동물 개체 아래 위치하도록 세팅하였습니다.

동물 모델이 노출되는 4가지의 빛 조건은 그림 1(d)와 같으며, 특히 CIL의 경우 5 blx와 3 blx의 세기를 지닌 2가지의 빛으로 세분화하였습니다. 이에 맞추어 4가지 빛 환경 시나리오를 그림 1(e)와 같이 설정하였습니다: light 12시간 / dark 12시간 노출되는 LD, light에 24시간 노출되는

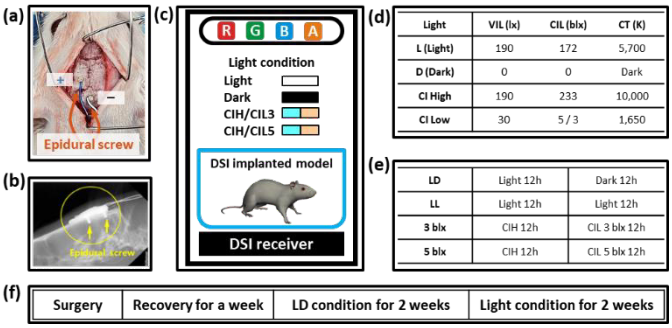


그림 1. 실험 세팅. (a) 뇌피질전도 측정을 위해 경막외나사 전극이 위치한 수술 모습. (b) 경막외나사 전극이 위치한 부분의 X-ray 이미지. (c) 동물 모델이 위치하는개별 빛 환경 조절이 가능한 케이지의 개략도. (d) 개별 빛 환경의 광학조건. (e) 동물 모델에 적용되는 빛 환경 시나리오. (f) 수술을 포함한 빛 환경 시나리오 실험 일정.

LL, CIH 12시간 / CIL 3 blx에 12시간 노출되는 3 blx, CIH 12시간 / CIL 5 blx에 12시간 노출되는 5 blx.

각각의 빛 환경 시나리오에 노출되기까지의 실험 일정은 그림 1(f)와 같이 진행되었습니다: 수술 / 회복 1주 / 일주기리듬 초기화(entrain)를 위한 LD 2주 / 설정된 빛환경 시나리오에서의 2주.

3. 연구 결과

획득한 ECoG 데이터를 이용하여 뇌 활동을 분석하기 위해 다음 두 가지 지표를 추출하였습니다: 수면 시의 뇌 활동 분석을 위한 NREM (non-rapid eye movement) 지표[3]와 각성 시의 뇌 활동 분석을 위한 γ-θ CFC (gamma-theta cross frequency coupling) 지표 [4].

그림 2(a)는 수면의 질을 나타내는 NREM 지표를 24시간 단위로 평균내어 나타내었습니다. 야행성인 설치류가 자는 시간(8시-20시)에 전반적으로 높은 값을 보였으며, 그 최대치가 LD, 3 blx, 5 blx, LL 순으로 높게 나타났습니다. 또한 각성도를 나타내는 γ-θ CFC 지표를 24시간 단위로 평균내어 그림 2(b)에 나타내었습니다. 야행성인 설치류가 활동하는 시간(20시-8시)에 전반적으로 높은 값을 보였으며, 그 최대치는 LD가 가장 높고, 그 다음으로 3 blx와 5 blx가 유사하였으며, LL이 시간에 따른 변화가 가장 적은 것을 보였습니다.

각 빛 환경 시나리오에 따른 NREM, γ-θ CFC를 정량적으로 비교하기 위하여 평균값을 계산하였으며, NREM 지표는 '자는시간 – 활동시간'으로 γ-θ CFC는 '활동시간 – 자는시간'으로 주간과 야간의 변화량을 비교하여 명확하게 해석할 수 있도록 하였습니다. 그림 2(c-d)와 같이, 수면의 질과 각성도를 나타내는 NREM과 γ-θ CFC 두 지표 모두 LD, 3 blx, 5 blx, LL 순으로 높게 나타났습니다.

분석된 결과는 시간에 따른 지표의 변화 차이가 적은 LL 조건과 5 blx 조건에서 일주기리듬이 교란되었음을 의미하고, 상대적으로 변화의 폭이 큰 3 blx 조건에서는 LD 조건과 유사하게 일주기리듬이 잘 유지되었음을 의미합니다.

빛 환경에 의한 뇌 활동 변화와 그에 대한 일주기리듬의 변화를 분석한 본 연구는 인류가 건강한 삶을 영위하는 것뿐만 아니라, 정신건강의 개선에도 영향을 미칠 수 있으므로 빛 환경의 개선을 위한 광범위한 응용 분야들에 많은 기여를 할 수 있으리라 기대됩니다.

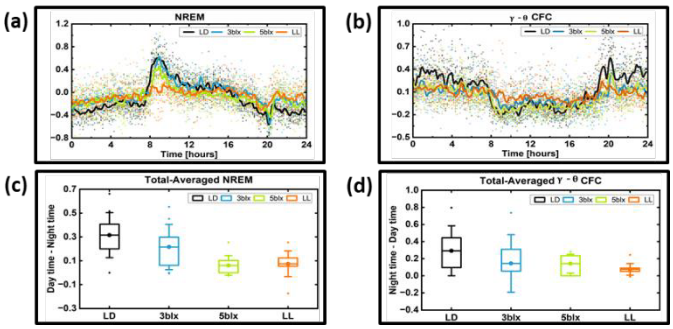


그림 2. (a) NREM 및 (b) γ-θ CFC의 24시간 평균 데이터. (c) NREM과 (d) γ-θ CFC의 평균값의 주야간 차이값.

4. Acknowledgements

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2019M3C7A1032579).

5. 참고 문헌

[1] A. J. Zele, B. Feigl, S. S. Smith, and E. L. Markwell, "The Circadian Response of Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells, " *PLOS one*, vol. 6, no. 3, pp. e17860, 2011.

[2] D. J. Stenvers, R. V. Dorp, E. Foppen, J. Mendoza, A.-L. Opperhuizen, E. Fliers, P. H. Bisschop, J. H. Meijer, A. Kalsbeek and T. Deboer, "Dim light at night disturbs the daily," *Scientific reports*, vol. 6, no. 1, pp. 1-12, 2016.

[3] R. P. Louis, J. Lee, and R. Stephenson, "Design and validation of a computer-based sleep-scoring algorithm," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 133, no. 1-2, pp. 71-80, 2004.

[4] A. C. E. Onslow, R. Bogacz, and M. W. Jones, "Quantifying phase–amplitude coupling in neuronal network oscillations," *Progress in biophysics and molecular biology*, vol. 105, no. 1-2, pp. 49-57, 2011.

P-023

COMSOL 시뮬레이션을 이용한 다양한 전극 모양에 따른 신경 자극의 효과 평가

최지훈 [1*], 엄경식 [1]

부산대학교 전자공학과

Evaluating the Effectiveness of Electrical Nerve Stimulation with Various Electrode Shape Using COMSOL Simulations

Jihoon Choi[1], Kyungsik Eom

Electronic Engineering, Pusan University, Korea

*jihun6786@gmail.com

Abstract

Electrical nerve stimulation has been employed in prostheses to restore impaired nerve function. Electrodes, which are crucial in delivering stimulation to the targeted neurons, have been reduced in size to achieve precision, but the extent to which their shape affects performance has not been thoroughly researched. Here, we investigate the efficacy of stimulation by utilizing various electrode shapes in COMSOL simulations and assess it based on both the activation function value and the practical surface integral area. In the simulation, shapes including square, pentagon, hexagon, octagon, decagon, and circle, all with a diagonal length of 50mm, are utilized for both monopole and bipole stimulation, and the distance between the active and reference electrodes in bipole varies from 0.25mm to 2mm. For both monopole and bipole stimulation, the square-shaped active electrode resulted in the highest activation function value and the smallest surface integral. In bipole stimulation, the optimal distance between the active and reference electrodes was found to be 0.25mm. These findings are expected to aid in determining the optimal electrode shape and distance for effective electrical nerve stimulation in prostheses and the restoration of nerve function.

1. 연구 배경

요즘 약물 및 수술을 하지 않고 전기적으로 신경 자극을 통한 뇌신경계질환 치료에 대한 연구가 활발하게 이루어지고있다. 전기적 신경자극의 장점은 자극하고자 하는 부위의 피부에 전극을 붙이는 방식이므로 수술의 위험과 부작용이 없다. 전기적 신경자극에 있어서 중요한 점은 자극의 세기와 자극의 범위이다. 보통 뇌신경계질환을 치료하기 위해서는 뇌의 심부에 있는 신경을 자극해야 함으로 충분히 강한 자극이 인가돼야만 심부까지 자극이 도달할 수 있고, 자극을 하고자 하는 신경은 아주 작기 때문에 좁은 범위에서 자극이 이루어져야 한다. 일반적으로 자극의 세기를 크게 하기위한 방법은 전극의 크기를 늘이거나 전극의 Electric Potental 을 높이는 것이다. 이러한 방식의 문제는 전력의 효율이 나빠진다. 그리고 전극에 흐르는 전류가 증가할수록 전극 주변부의 세포에 손상이 갈 확률이 높아진다. 따라서 동일 전극의 면적과 동일 Electric Potential 에서 자극 효율을 높이기 위해 전극의 모양을 바꾸는 방법이 있다. 하지만 이러한 방법에 대한 연구 결과가 미흡하다. 따라서 우리는 Bipolar 와 Monopolar Stimulation 에서 전극의 모양 변화를 제안하며, 시뮬레이션을 통해 검증할 것이다.

2.연구 방법

이 실험은 Comsol 시뮬레이션으로 진행되었다. Comsol 의 시뮬레이션 환경은 2D 에서 진행되었고, 사용된 Physics 는 Electric current 이다.

구분	크기	전기 전도도	Electric Potential
Boundary	한 변 길이 10mm 정사각형	뇌의 Tissue 1.428e-3 [S/m]	-
Active node	대각선 50mm 다각형	구리 5.998e7 [S/m]	-1V
Reference node	지름 10mm 원		0V

표 1. Bipolar stimulation condition

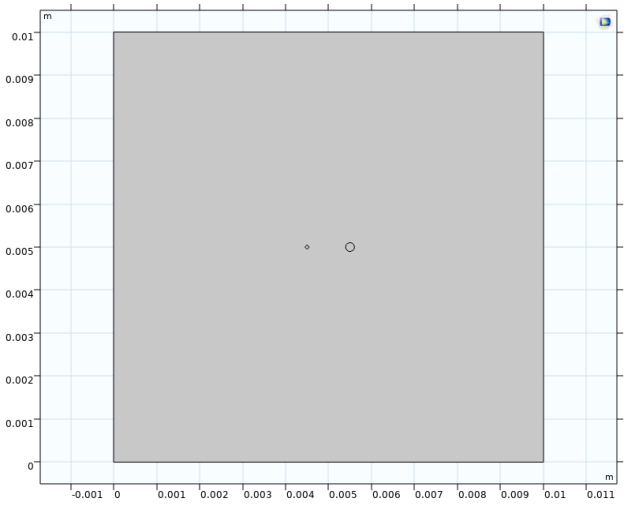


그림 1. Biopolar stimulation in Comsol
(Active node 모양 사각형, 전극 사이 거리 1mm)

Bipolar 방식의 자극에서는 Active node 부근에서만 자극이 진행될 것이다. 시뮬레이션은 첫번째 실험은 동일한 모양의 Active node 에서 두 전극 사이의 거리가 0.25mm, 0.5mm, 1mm, 2mm 순서로 진행하고, 두번째 Active node 의 모양을 사각형, 오각형, 육각형, 팔각형, 십각형, 원 순서로 바꾸고, 다시 첫번째 실험을 반복해서 진행한다.

구분	크기	전기 전도도	Electric Potential
Boundary	한 변 10mm 정사각형	뇌의 Tissue 1.428e-3[S/m]	0V
Active node	직경 50mm 다각형	구리 5.998e7[S/m]	-1V

표 2. Monopolar stimulation condition

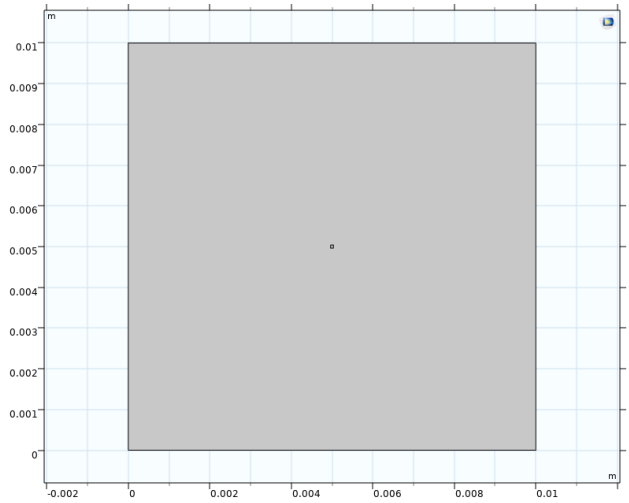


그림 2. Monopolar stimulation in Comsol
(Active node 모양 사각형)

Monopolar 방식의 자극은 Reference node 와 Active node 사이의 거리가 아주 멀리 떨어져 있다고 가정한다.
실험의 순서는 Bipolar 와 마찬가지로 Active node 의 모양을 사각형, 오각형, 육각형, 팔각형, 십각형, 원 순서로 바꾸면서 진행하였다.
신경자극에서 필요한 Activation Function 은 아래 식 1 에 비례한다. [1]

$$Activation\ \ Function(AF) \propto \sqrt{\frac{\partial E_x}{\partial x}^2 + \frac{\partial E_y}{\partial y}^2} \quad \text{(식 1)}$$

실험에서 첫번째로 확인해야 하는 것은 자극의 효율이다. 자극의 효율은 자극의 세기와 관계되어 있는데 이는 자극의 세기가 클수록 자극이 심부로 전달될 수 있기 때문이다. 따라서 동일한 Electric Potential 에서 Activation Function 의 크기가 클수록 자극 효율이 좋다고 볼 수 있다.
두번째 자극 범위의 관점에서는 뇌신경질환과 관련된 뇌신경세포는 질환에 따라 다르고 아주 작기 때문에 특정 신경세포를 자극하기 위해서는 자극의 범위가 좁아 야만 한다. 따라서 다른 신경을 자극하지 않고 원하는 신경에만 자극을 주는 것이 좋다. 이는 AF_{max}~$AF_{half\ max}$에 해당하는 넓이를 Surface Integral 로 계산해서 확인할 것이다.

3. 연구 결과

그림 3 에 따르면 전극의 모양이 사각형일 때 AF 의 크기가 가장 큰 것을 확인할 수 있다. 또한 두 전극 사이의 거리가 가까울수록 더 큰 AF 값이 나온다.

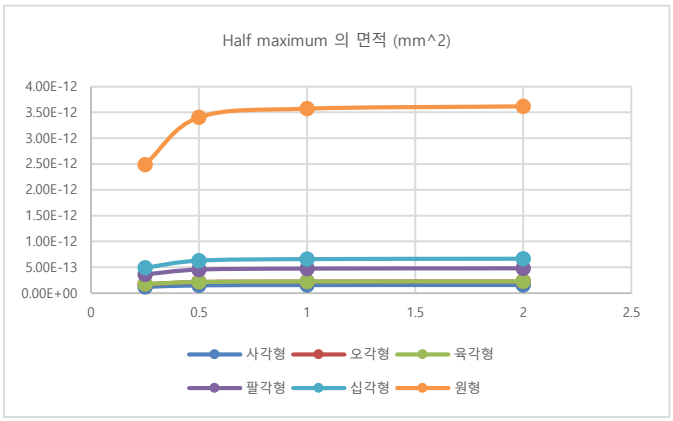


그림 3. 실험결과 Bipolar AF 의 크기

그림 4 에 따르면 Surface Integral 의 값은 거리에 반비례하고, 각의 개수가 적을수록 커지는 것을 확인할 수 있다
위 두 실험결과에 따라서 Bipolar Stimulation 에서는 전극의 모양이 사각형이고, 두 전극 사이의 거리가 0.25mm 일때 가장 큰 AF 의 값과 가장 작은 Surface Integral 을 얻을 수 있다.

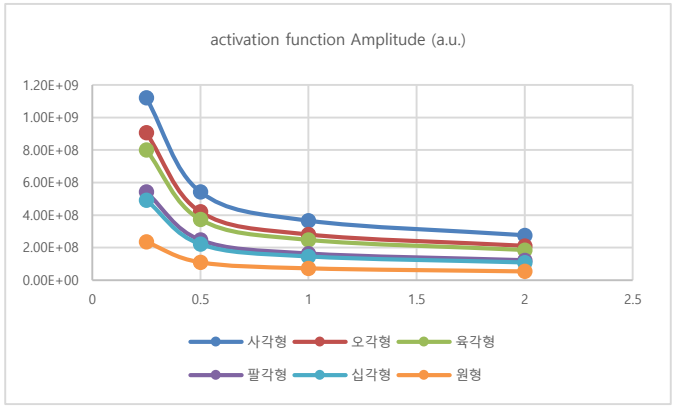


그림 4. 실험결과 Bipolar 에서 Surface Integral

구분	Activation Functhon amplitude(a.u.)	Half Maximum (mm^2)
사각형	$3.82* 10^{8}$	$1.36* 10^{-13}$
오각형	$2.94* 10^{8}$	$1.91* 10^{-13}$
육각형	$2.60* 10^{8}$	$1.89* 10^{-13}$
팔각형	$1.69* 10^{8}$	$3.73* 10^{-13}$
십각형	$1.50* 10^{8}$	$4.97* 10^{-13}$
원형	$7.30* 10^{8}$	$2.42* 10^{-13}$

표 3. 실험 결과 Monopolar Stimulation

표 3 에 따르면 Monopolar Stimulation 에서는 사각형일 때 가장 큰 AF 의 크기와 가장 작은 Surface Integral 을 가지는 것을 확인할 수 있다. 따라서 Bipolar, Monopolar Stimulation 모두 다에서 전극의 모양이 사각형일 때 가장 좋은 자극 효율과 가장 작은 자극 범위를 가지지 때문에 제일 효율적이라고 말할 수 있다.

4. Acknowledgements

This work was supported by National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (2020R1C1C1010505), and by BK21PLUS, Creative Human Resource Education and Research Programs for ICT Convergence in the 4th Industrial Revolution.

5.참고 문헌

[1] Analysis of models for extracellular fiber stimulation. IEEE Trans. Biomed.

P-024

뇌졸중 환자의 운동 기능에 대해 tDCS가 미치는 영향

서나연[1], 안현서[2], 박혜연[2,3*], 정영진[1,4*]

전남대학교 바이오메디컬공학협동과정[1]

연세대학교 작업치료학과[2]

연세대학교 작업치료학과[3]

전남대학교 헬스케어메디컬공학부[4]

The effects of transcranial direct current stimulation on motor function in stroke patients

Nayun Seo[1], Hyunseo An[2], Haeyeon Park[2,3*], Youngjin Jung[1,4*],
Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea[1]
Department of Occupational Therapy, Yonsei University, Korea[2]
Department of Occupational Therapy, Yonsei University, Korea[3]
School of Healthcare Medical and Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea[4]
*haepark@yonsei.ac.kr
*yj@jun.ac.kr

Abstract

In the past, several studies have been conducted on whether tDCS can improve the function of patients with any intervention. These studies have mainly resulted in increasing the reduced function of the upper or lower limbs of patients. In this study, we aimed to confirm the effects of tDCS on stroke patients using a meta-analytical approach. The database was searched on PubMed and SCOPUS, and among the studies dealing with upper and lower limbs, only studies that met randomized controlled trials were used. The effect size of the activities of daily living (ADL) was 0.340 ($p > 0.05$), the effect size of lower limb motor function was 0.163 ($p > 0.05$), and the effect size of upper limb motor function was 0.446 ($p < 0.05$). Also, the overall effect size for the tDCS intervention was 0.370 ($p < 0.05$), which shows a small effect size close to the medium. We provided evidence that tDCS can help improve upper limb motor function, lower limb motor function, and ADL in stroke patients.

1. 연구 배경

최근 기존의 중재 치료와 Transcranial direct current stimulation(tDCS)를 결합한 새로운 치료가 뇌졸중 환자의 상지 또는 하지 기능을 개선시킬 수 있다는 여러 연구가 등장하고 있다[1]. tDCS는 직류 전류를 사용하여 뇌에 자극을 주는 비침습적 방법[2]으로 여러 신경 및 정신 질환을 치료하기 위한 방법으로 그 적용 사례가 증가하고 있다[3].

초기 tDCS는 병리생리학적 흥분성과 관련된 뇌 영역을 조절하려는 의도로 사용되었으며 신경정신병적 장애를 표적으로 삼았다[4]. tDCS는 여러 신경 및 정신 질환을 치료하는데 적절하였으며 이후 장애를 가진 환자의 기능 개선에도 적용될 정도로 확대되었다. 이러한 tDCS 적용 연구는 2006년도부터 시작되어 현재까지 쭉 이어져오고 있으며 시간이 흐를수록 그 연구 사례가 증가하고 있다[5].

tDCS의 효과성은 여러 선행연구를 통해 증명되었다[6]. tDCS는 간질, 파킨슨병, 우울증 등 다양한 환자군에서도 긍정적인 결과[7] 및 증상이 개선되는 현상을 보였다[8,9]. 또한, tDCS는 뇌졸중 환자의 기능을 개선하는 데에도 효과를 보였다.

뇌졸중은 전세계에서 흔하게 발생하는 성인 장애의 원인 중 하나이다[10]. 특히, 한국과 미국에서는 네 번째[11], 다섯 번째[12] 주요 사망 원인이며 그 발생률과 사망률은 시간이 지날수록 점차 증가하고 있다[13]. 뇌졸중이 발병하면 환자는 상지 및 하지 기능 저하, 언어 장애 등 여러 문제를 경험하게 되며 이를 해결하기 위해선 재활이 필수적이다[14]. 기존 뇌졸중 환자의 재활에는 주로 작업치료 또는 물리치료가 쓰였으며 여러 연구를 통해 두 치료가 뇌졸중 환자의 기능을 효과적으로 개선시킬 수 있다고 증명되었다[15,16].

이에 맞춰 현재 국내에서는 뇌졸중 재활의 효과를 극대화하기 위해 재활 치료 과정에서 tDCS를 도입하는 사례가 증가하고 있다[17]. 이에 따라, tDCS와 재활에 대한 종합적인 효과를 평가한 여러 메타분석이 등장하고 있으나 상지와 하지, 그리고 Activities of daily living(ADL)을 중심으로 분석한 연구는 여전히 부족한 상황이다.

따라서, 본 연구에서는 뇌졸중 환자를 대상으로 시행된 tDCS 중재 연구들의 메타분석을 통해 뇌졸중 환자를 대상으로 tDCS 치료 시 근거로 활용 가능한 자료를 제공하는 것을 목적으로 한다.

2.연구 방법

데이터베이스 SCOPUS, PubMed에 게재된 문헌들을 대상으로 검색을 진행하였다. 검색어는 'stroke' AND 'rehabilitation' AND 'tDCS'를 공통적으로 사용하였다. 그 중, upper limb, lower limb, ADL을 중점으로 다루고 신경학적 결과가 아닌 연구들을 메타분석에 포함시켰다.

총 104개의 문헌이 검색되었으며 본 리뷰연구에서는 일부분만 선택하여 분석에 적용하였다.

메타분석에는 Comprehensive Meta-Analysis version 4.0(Biostat; Englewood, NJ, USA)을 사용해 실험군과 대조군의 효과 크기를 비교했다. tDCS 개입에 대한 효과 크기는 Cohen's d와 95% 신뢰 구간을 사용하여 측정되었다. 효과크기의 크기는 Cohen(1988)이 제시한 효과크기 정의를

이용하여 0.2 미만이면 작음, 0.5~0.8이면 중간, 0.8 이상이면 크다고 볼 수 있다[18]. 또한, 메타분석에는 각 연구의 분산을 측정하기 위한 Q-statistics 및 I-squared 값을 활용했다. 유의한 Q값은 ($p<0.1$) 연구 간에 이질성이 있음을 나타내며[19], 이질성의 정도는 없음(0)에서 낮음(25), 중간(50) 및 높음(75)까지 다양하게 볼 수 있다[20].

출판 편향은 저널의 경향과 연구자들이 긍정적인 결과만 보고하는 경향을 말한다. 출판 편향을 테스트하기 위해 funnel plot과 Egger's regression intercept test를 사용했다. funnel plot은 x축에 효과의 크기를, y축에 표준오차를 표시한 그래프로, 플롯이 비대칭이 되는 경우 출판 편향의 존재를 시각적으로 평가할 수 있다. Egger's regression intercept test는 출판 편향을 정량적인 값으로 표현하는데, 이때 p값이 0.05보다 클 경우, 출판 편향은 없는 것으로 판단한다[21].

3. 연구 결과

tDCS 자극에서 가장 일반적으로 사용되는 양극의 위치는 1차 운동 피질(M1)이었으며 음극의 경우, 병변 반대측에 배치되었다. 적용된 평균 전류는 1~2mA였으며 평균 중재 시간은 13~30분이었다.

tDCS 중재에 대한 전체 효과 크기는 0.370($p < 0.05$)으로 실험군이 비교군에 비해 더 높은 효과가 있음을 나타냈다. 이질성 검사에서 Q값은 42.286, I값은 0으로 이질성이 없음을 나타냈다.

뇌졸중 환자의 일상생활활동에 대한 tDCS 중재의 효과크기는 0.340($p > 0.05$)이었으며 하지 운동 기능에 대한 뇌졸중 환자의 tDCS 중재의 효과 크기는 0.163($p > 0.05$)이었다. 상지 운동 기능에 대한 tDCS 중재의 효과 크기는 0.446($p < 0.05$)으로 중간 효과 크기에 가까운 것으로 해석되었다. 메타분석 결과, 상지 운동 기능에 대해서만 tDCS 효과가 통계적으로 유의한 결과가 도출되었다.

4. Acknowledgements

이 연구는 Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. Korean government (MSIT) (No. 2021M3A9E4081266)

5.참고 문헌

[1] F. Fregni et al. "Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients." *NeuroReport*, Vol 16, No.14, p.1551-1555, 2005

[2] H.W. Chase et al. "Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation", *Molecular Psychiatry*, Vol 25, No.2, p.397–407, 2020

[3] F. Yavari et al. "Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)—An introduction", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol 85, p.81–92, 2018

[4] N. Gebodh et al. "Transcranial Direct Current Stimulation Among Technologies for Low-Intensity Transcranial Electrical Stimulation: Classification, History, and Terminology." *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation*. p.3–43, 2019

[5] M. Kekic et al. "A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders." *Journal of Psychiatric Research*, Vol 74, p.70–86, 2016

[6] S. M. Agarwal et al. "Transcranial direct current stimulation in schizophrenia." *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, Vol 11, No.3, p.118–125, 2013

[7] A. G. P. Schjetnan et al. "Transcranial direct current stimulation in stroke rehabilitation: A review of recent advancements." *Stroke Research and Treatment*, Vol 2013, No.170256, 2013

[8] B. Dell'Osso et al. "Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients." *European Psychiatry*, Vol 27, No.7, p.513–517, 2012

[9] D. Doruk et al. "Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease." *Neuroscience Letters*, Vol 582, p.27–31, 2014

[10] V. L. Roger et al. "Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association." *Circulation*, Vol 123, No.4, 2011

[11] Korea Disease Control and Prevention Agency [KDCA], 2021

[12] B. Ovbiagele et al. "Forecasting the future of stroke in the united states: A policy statement from the American heart association and American stroke association." *Stroke*, Vol 44, No.8, p.2361–2375, 2013

[13] T. Thayabaranathan et al. "Global stroke statistics 2022." *International Journal of Stroke*, p.946–956, 2022

[14] P. Govender, and L. Kalra. "Benefits of occupational therapy in stroke rehabilitation." *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol 7, No.8, p.1013–1019, 2007

[15] E. McCullagh et al. "Determinants of caregiving burden and quality of life in caregivers of stroke patients." *Stroke*, Vol 36, No.10, p.2181–2186, 2005

[16] N. K. Latham et al. "Physical therapy during stroke rehabilitation for people with different walking abilities." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Vol 86, No.12 SUPPL 2, p.41–50, 2005

[17] S. Rocha et al. "The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: A double-blind randomized controlled trial." *Disability and Rehabilitation*, Vol 38, No.7, p.653–660, 2016

[18] J. Cohen. "Statistical power analysis for the behavioral science (2nd ed)." *Routledge*, p.147-150.

[19] T. A. Furukawa and S. Leucht. "How to obtain NNT from Cohen's d: Comparison of two methods." *PloS one*, Vol 6, No.4, p.e19070, 2011

[20] T. B. Huedo-Medina et al. "Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I^2 index?" *Psychol Methods*, Vol 11, No.2, p.193.206, 2006

[21] M. Egger et al. "Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test." BMJ, Vol 315, No.7109, p.629-634, 1997

P-025

기능적 근적외선 분광신호의 하이퍼스케닝을 이용한 상호작용 인지작업시 뇌 간 연결성 분석

이기현[1,2], 김연희[1,2,3,*]

성균관대학교 의과대학 재활의학교실[1]

성균관대학교 삼성융합의과학원 융합의과학과[2]

해운대 나눔과행복병원[3]

Inter-brain Connectivity Analysis with Interactive Cognitive Task using fNIRS Hyperscanning

Gihyoun Lee[1,2], Yun-Hee Kim[1,2,3,*]

[1]Sungkyunkwan University School of Medicine, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Suwon, Korea

[2]Sungkyunkwan University, Department of Health Sciences and Technology, SAIHST, Seoul, Korea

[3]Haeundae Sharing and Happiness Hospital, Pusan, Korea

[*]yunkim@skku.edu

Abstract

The functional study of the human brain has recently addressed both conventional function mapping and functional connectivity of regions within an individual brain, and the dynamic relationship of neural activities between multiple brains of interacting individuals. In this study, we investigated the inter-brain connectivity between two people using hyperscanning signals of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), which were simultaneously measured during performing cognitive tasks. We confirmed that the results of the interactive, computer-assisted, cognitive tasks (ICT) group show more synchrony connections over the threshold than in the traditional, paper-and-pencil-based, cognitive tasks (TCT) group, and the average value of inter-brain synchronies in the ICT group is higher than TCT group.

1. 연구 배경

기능적 근적외선 분광기법 (functional near-infrared spectrotcopy, fNIRS)은 근적외선을 사용하여 대뇌 피질의 신경 대사활동을 간접적으로 평가하는 비침습적 광학 영상화 기술이다 [1]. fNIRS는 뉴런의 대사활동과 관련된 산화 헤모글로빈 (oxygenated hemoglobin, HbO)과 탈산화 헤모글로빈 (deoxygenated hemoglobin, HbR)의 상대적 변화를 측정할 수 있다.

기능적 연결성은 고급 인지 과정에서 중요한 역할을 하며 지난 수십 년 동안 연구자들의 관심을 끌었습니다. 최근 연구자들은 사회적 상호작용과 관련된 뇌 간 커플링 (coupling)을 더 잘 측정할 수 있게 되었고 fNIRS 기반 하이퍼스캐닝 (hyperscanning) 기술을 사용하여 의사소통, 대면 게임, 인지 성능 향상, 등에 대해 두 사람 이상의 피험자 간에 동시에 일어나는 생리에 대한 많은 연구가 보고되었다 [2].

본 연구에서 두 명의 피험자가 기존의 종이-연필기반 인지작업 (traditional, paper-and-pancil-based, cognitive tasks, TCT) 또는 컴퓨터기반 상호작용 인지작업 (interactive, computer-assisted, cognitive tasks, ICT)을 함께 수행하는 동안 동시에 측정된 fNIRS 하이퍼스캐닝 데이터를 이용해 뇌간 연결성분석을 한 결과를 시각적으로 표현하였다. 또한 ICT 또는 TCT가 작업을 수행할 때 상호작용 특성에 따라 서로 다른 뇌 간 연결성을 확인하였으며 ICT를 수행한 그룹에서 더 많은 뇌 간 연결 네트워크가 나타났다.

2.연구 방법

실험을 위해 신경계 질환의 병력이 없는 65~84세 (74.47±4.30세)의 건강한 성인 32명 (남자 13명, 여자 19명)이 참여하였으며 피험자는 ICT 수행그룹과 TCT 수행그룹으로 16명씩 무작위로 두 그룹에 할당되었다. 본 임상시험은 삼성서울병원 IRB (Institutional Review Board)에서 이 연구 절차 (IRB 번호 2020-08-147, 임상시험 번호 NCT04873843)를 승인했으며 모든 참가자는 연구에 참여하기 전에 사전 동의서에 서명했다.



그림 1. fNIRS 측정 및 인지 작업 수행

ICT 수행 그룹은 직사각형 테이블 위의 멀티터치 스크린으로 조작할 수 있는 HAPPYTABLE® (Spring Soft Co. Ltd., 서울, 대한민국)을 사용하여 게임 기반의 상호작용 인지 작업을 수행하였다. TCT 수행그룹은 노인들에게 널리 사용되는 기존의 종이-연필 기반의 인지 작업을 수행하였다. fNIRS 하이퍼스캐닝 데이터는 NIRx사의 fNIRS 측정 시스템 (NIRScout® 24-24, NIRx Medizintechnik GmbH, Berlin, Germany)으로 측정되었으며 하나의 fNIRS 시스템의 옵토드 (optode)를 양쪽으로 나누어 두 명의 피험자에게 착용하여 두 명의 fNIRS 데이터를 동시에 측정하였다. fNIRS 데이터는 인지 작업을 수행하는 동안 측정되었으며 피험자는 30초 동안 작업을 수행 후 30초 동안의 휴식을 취하는 블록을 5회 반복했다. 32명의 피험자가 두 번씩 방문하여 64개의 하이퍼스캐닝 데이터로 두 그룹으로 나누어 분석하였다.

3. 연구 결과

측정된 fNIRS 하이퍼스캐닝 데이터는 MATLAB 기반 툴박스인 HyperOptoNet®으로 분석되었으며 함께 인지 과제를 수행한 두 피험자의 뇌간 연결성 위상동기값 (phase locking value, PLV)으로 추정하였고, 각 트라이얼에 대한 뇌간 연결성의 평균을 계산하였으며 분석한 결과를 그림 2에 나타내었다. TCT 수행 그룹에서는 배외측 전전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 영역에서 임계값 이상의 뇌 간 연결이 나타난 반면, ICT 수행 그룹에서는 전전두엽 피질의 다양한 영역에서 임계값 이상의 뇌 간 연결이 나타난 것을 확인할 수 있다.

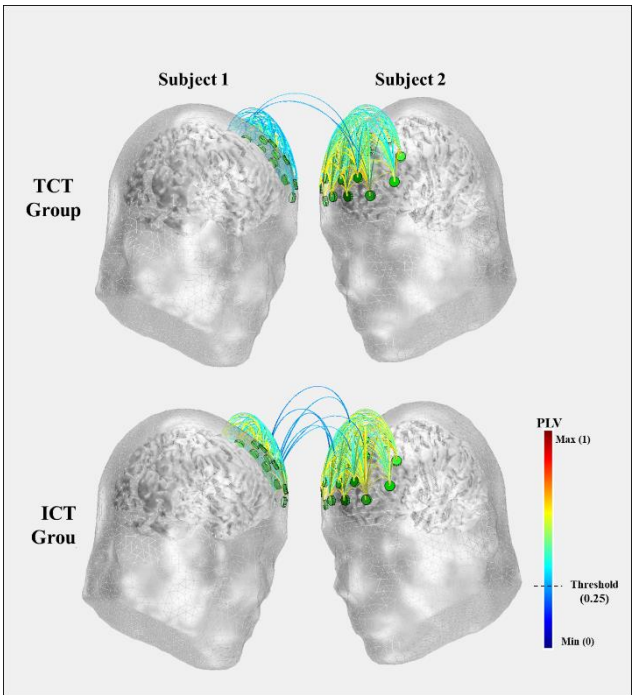


그림 2. 뇌 간 연결성 분석 결과

TCT 수행 그룹에서 DLPFC 영역의 뇌 간 연결이 관찰된 것은 DLPFC가 인지 조절에서 다양한 역할을 하는 이유인 것으로 알려져 있으므로 상호작용이 없는 인지 작업 수행 중에도 강한 뇌활성으로 뇌 간 연결성이 나타난 것으로 보인다 [3].

4. 결론

본 연구의 결과를 통해 ICT 수행 그룹이 TCT 수행 그룹보다 더 많은 뇌 간 연결을 보였으며 ICT 수행 그룹은 인지조절을 담당하는 DLPFC 영역뿐만 아니라 배내측 전전두엽 피질 (dorsomedial prefrontal cortex, DMPFC) 등과같은 다양한 전전두엽 피질 영역에서 임계값이상의 뇌 간 연결을 보였다. 이러한 결과는 DMPFC 영역에서 뇌 간 연결이 상호작용을 하는 조건에서만 나타났던 이전 연구의 결과와 유사한 결과를 보였다 [4]. 우리는 향후 연구에서 fNIRS 하이퍼스캐닝 기술을 이용해 두 사람 이상의 감정적 상호작용을 통한 뇌간 활동성과 반응성을 분석하기위해 fNIRS 하이퍼스캐닝을 이용한 뇌간 활동성과 반응성을 분석할 것이다.

5. Acknowledgements

이 연구는 Korea Medical Device Development Fund grant (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: KMDF-RS-2022-00140478), National Research Foundation of Korea (NRF) grant (NRF- 2022R1I1A1A01069448), Institute for Information & Communications Technology Planning & Evaluation (IITP)의 Ministry of Science and ICT (MSI), Korea, under the ICT Creative Consilience program (IITP-2021-2020-0-01821), 그리고 Samsung Electronics (PHO022078). 과제의 지원을 받아 수행하였음.

6.참고 문헌

[1] T. Nozawa, Y. Sasaki, K. Sakaki, R. Yokoyama, and R. Kawashima, "Interpersonal frontopolar neural synchronization in group communication: an exploration toward fNIRS hyperscanning of natural interactions," *Neuroimage,* vol. 133, pp. 484-497, 2016.

[2] H. Z. Gvirts and R. Perlmutter, "What guides us to neurally and behaviorally align with anyone specific? A neurobiological model based on fNIRS hyperscanning studies," *The Neuroscientist,* vol. 26, no. 2, pp. 108-116, 2020.

[3] V. Reindl, C. Gerloff, W. Scharke, and K. Konrad, "Brain-to-brain synchrony in parent-child dyads and the relationship with emotion regulation revealed by fNIRS-based hyperscanning," *NeuroImage,* vol. 178, pp. 493-502, 2018.

[4] J. Jiang, B. Dai, D. Peng, C. Zhu, L. Liu, and C. Lu, "Neural synchronization during face-to-face communication," *Journal of Neuroscience,* vol. 32, no. 45, pp. 16064-16069, 2012.

P-026

초음파 뇌 자극 연구를 위한 두개골 범용 경두개 초음파 홀로그램 렌즈

이문환[1*], 유영승[2], 정의헌[2], 조형준[3] , 황재윤[1]

대구경북과학기술원 전자전기컴퓨터공학과[1] , 광주과학기술원 의생명공학과[1] , 울산과학기술원 바이오메디컬공학과[1]

Skull-universal Transcranial acoustic hologram lens for ultrasonic neurostimulation studies

Moon Hwan Lee[1*], Young-Seung Yoo[2], Euiheon Chung[2], HyungJoon Cho[3], Jae Youn Hwang[1]

[1]Department of Electrical Engineering and Computer Science, Daegu Gyeongbuk Institute of Science & Technology, Korea,

[2]Department of Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science & Technology, Korea

[3]Department of Biomedical Engineering, Ulsan Institute of Science & Technology, Korea

[*]moon2019@dgist.ac.kr

Abstract

An acoustic hologram is spotlighted as a new tool for ultrasonic neuromodulation to accomplish patterned stimulation but also skull aberration correction. However, the current transcranial acoustic hologram design is for skull-specific hologram thus, requires a time-consuming and inconvenient procedure prior to the experiment for each subject. Thus, it is improper for large sample studies to investigate new ultrasonic neurostimulation applications. Here we suggest a skull-universal transcranial acoustic hologram to remove the time-consuming procedure and ease the large sample studies for investigating ultrasonic neurostimulation.

1. 연구 배경

초음파는 비침습적이고 높은 해상도로 깊은 부위에 음향 에너지를 전달할 수 있어 칼슘 반응 유도에 따른 신경 조절, 마이크로버블을 이용한 혈뇌장벽 개방(blood-brain barrier opening) 등 뇌질환 치료를 위해 활발히 연구되고 있다[1]. 초음파 영상용 초음파 프로브와 같이 배열형 초음파 변환자를 뇌 자극에 사용한다면 자극 부위 이동, 두개골 음향 수차 보상, 다초점 자극 등이 가능하지만 초음파 영상보다 많은 전력을 제공할 수 있는 다채널 구동 시스템은 매우 비싸고 커서 일반적으로 접근성이 낮다. 따라서 많은 초음파 뇌 자극 연구에서 사용하기 쉽고 접근성이 높은 단일 소자 초음파 변환자가 선호되어 왔다. 하지만 여전히 기존 단일 소자 초음파 변환자로는 달성할 수 없는 다초점 자극, 두개골 음향 수차 보상 등에 대한 미충족 수요가 존재한다[2].

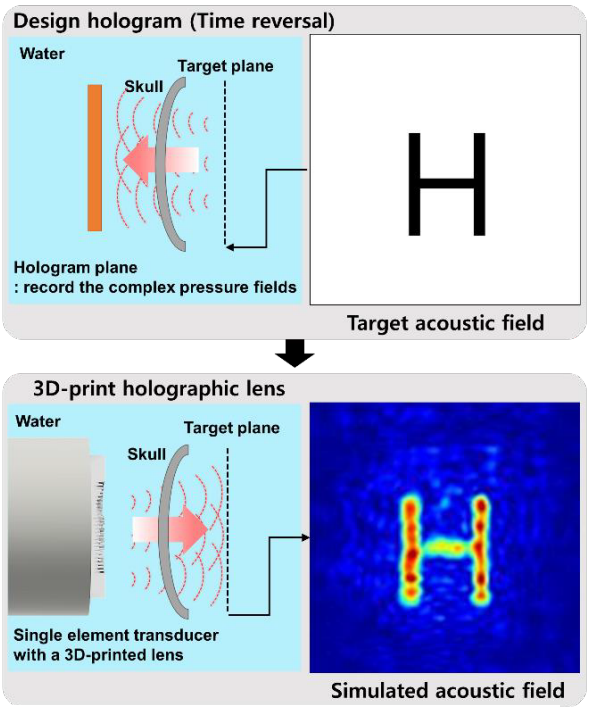


그림 1. 경두개 초음파 홀로그램 렌즈 설계 개념도

초음파 홀로그램은 원하는 3차원 음향장의 진폭과 위상을 기록하여 2차원 음향 렌즈로 제작, 언제든지 다시 원하는 음향장을 재구성할 수 있는 기술이다[3]. 입자 조작을 위해 주로 응용되었지만 최근 초음파 뇌 자극에 널리 적용되고 있다. 두개골(뼈)와 뇌(연조직) 간의 큰 음향 특성 차이는 극심한 초음파 반사, 회절 등을 일으키는데 이로 인해 뇌 자극시에 초음파 빔이 원하는 위치에서 벗어나게 된다. 이를 극복하기 위해 뇌자극 대상 개체의 두개골 CT(Computed tomography) 영상 획득 및 두개골 음향 특성 정보 변환 후 음향 시뮬레이션을 통해 두개골을 거쳐서도 원하는 영역에 초음파가 집속될 수 있도록 하는 진폭, 위상을 확인, 기록하고 2차원 음향 렌즈, 즉 초음파 홀로그램 렌즈로 제작하여 실제 뇌 자극에 사용한다 (그림1). 이 방법을 통해 음향 수차를 극복하면서 여러 부위에 동시에 초음파 자극을 인가할 수 있다[4].

경두개 초음파 홀로그램 렌즈는 단일 소자 초음파 변환자로 정확한 다초점 자극이 가능해 여러 부위 간의 연결성이 중요한 뇌에 있어 새로운 연구 도구로 사용되고 있다. 하지만 동물 실험 시에도 동물 개체 모두에 대해 CT 촬영 및 렌즈 제작이 필요하여 통계학적 결론 도출을 위한 대규모 표본 연구에 적용하기 힘들다. 본 연구에서는 이러한 어려움을 해결하고 초음파 뇌 자극의 대규모 표본 연구를 더 용이하게 할 수 있는 두개골 범용 경두개 초음파 홀로그램 렌즈를 제안한다. 실험 대상 동물로 많이 사용되는 랫(rat)을 대상으로 정하고 반복 최적화 방법을 통해 여러 두개골에 대해 비슷한 초음파 집속 성능을 보일 수 있는 초음파 홀로그램 렌즈를 설계하여 시뮬레이션을 통해 새로운 두개골에서 검증하였다. 결과적으로 두개골을 고려하지 않거나 다른 특정 두개골에 대해 설계된 렌즈보다 두개골 범용 렌즈가 새로운 두개골에서 원하는 초음파 집속 패턴을 잘 구성하는 것을 확인하였다.

2.연구 방법

초음파 뇌 자극 연구에 많이 사용되는 랫(rat)을 대상으로 하였으며 20마리에 대해 microCT를 촬영하고 연구에 사용될 두개골 microCT 데이터셋을 구축하였다. microCT 영상 데이터는

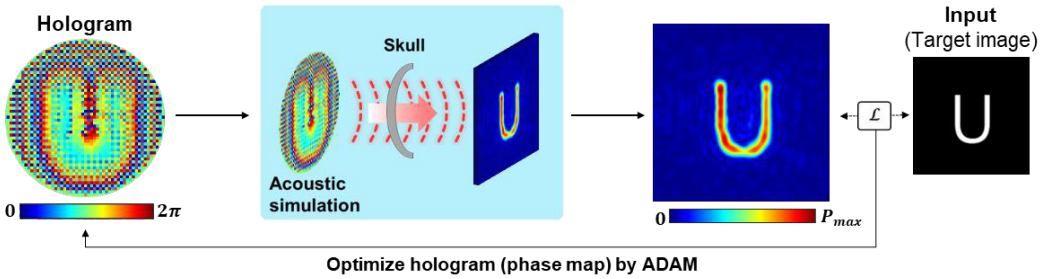


그림 2. 최적화 기반 경두개 초음파 홀로그램 설계 방법

모두 정수리점(bregma), 시옷점(lambda)가 같은 축 위에 있도록 이동, 회전 정렬되었으며 초음파 변환자 바로 아래에 있어 음파 전송에 영향을 미치는 두개골 영역만 잘라서 음향 시뮬레이션에서 사용하였다. 시뮬레이션에 사용된 초음파 변환자는 단일 소자로서 2MHz 중심주파수, 13mm 직경으로 가정하였다.

본 연구에서는 두개골 범용 경두개 초음파 홀로그램 렌즈를 설계하기 위해서 딥러닝 네트워크가 여러 데이터를 학습하여 새로운 데이터에서도 일반적으로 좋은 성능을 보이듯이 초음파 홀로그램 렌즈를 여러 두개골 형상에 대해 최적화하여 새로운 두개골에 대해서도 일반적으로 좋은 성능을 보이도록 하였다. 따라서 두개골 CT 데이터 20개 중 15개는 최적화셋, 5개는 테스트셋으로 사용하였으며 신뢰성 있는 검증을 위해 테스트셋을 바꾸어가며 4-폴드 교차 검증을 수행하였다.

여러 두개골에 대해 최적화된 설계를 위해 ADAM 최적화 알고리즘 기반의 홀로그램 설계 방법[5]을 적용하였고 학습율(learning rate)는 0.1, 최적화 횟수는 500번이다. 목표 초음파 집속 패턴과 음향 시뮬레이션 결과 간 코사인 유사도를 낮추는 방향으로 홀로그램을 최적화하였다 (그림2). 두개골 특정 홀로그램 렌즈 설계를 위해서는 음향 시뮬레이션 내에서 두개골을 테스트셋 두개골 중 하나로 고정해두고 홀로그램을 최적화하였고, 두개골 범용 홀로그램 렌즈 설계를 위해서는 최적화 반복 시마다 두개골을 최적화셋 내에서 교체하였다. 추가적으로 최적화셋 크기에 따른 영향을 평가하기 위해서 최적화에 사용된 두개골 개수도 달리하여 렌즈를 설계, 검증하였다 (n=0,1,5,7,15).

3. 연구 결과

결과적으로 두개골 범용 경두개 초음파 홀로그램은 두개골 특정 홀로그램에 비해 다소 낮은 초음파 집속 정확도를 보였지만 두개골이 고려되지 않거나 다른 특정 두개골에 대해 최적화된 홀로그램과 비교하여 의미 있는 차이를 보여주는 것을 확인하였다. 그림 3. 위 그림에서 볼 수 있듯이 두개골 특정 홀로그램에서는 패턴이 균일하고 원하는 패턴 밖으로는 음향 세기 진폭이 거의 보이지 않는다. 하지만 두개골이 고려되지 않았을 때는 패턴이 완전히 일그러져 있다. 5개 이상의 두개골에 대해 최적화된 홀로그램부터는 원하는 패턴위에 음향 진폭 세기가 주로 분포되어 있어 원하는 영역에 자극이 주어질 수 있음을 예상할 수 있다.

4-폴드 교차검증으로 목표 패턴과 시뮬레이션 결과 간 코사인 유사도, 구조 유사도를 구하고 통계적 검증을 위해 일원배치 분산분석 및 투키 사후검정을 수행하였으며 5개 이상 두개골에 대해 최적화된 두개골 범용 홀로그램이 의미 있는 차이를 보임을 확인하였다 (p-value<0.001, 그림 3 아래). 5개 이상 두개골 최적화 홀로그램 간에는 서로 큰 차이가 없었지만 평균값은 데이터셋 개수가 많을수록 높아지는 경향을 보였다. 최적화에 사용되는 두개골 개수가 적어도 적절한 성능을 보이는 두개골 범용 초음파 홀로그램 렌즈를 설계할 수 있음을 뒷받침하는 결과이지만 큰 사이즈의 두개골 샘플 데이터셋이 훨씬 더 나은 결과를 보장할 수 있을지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

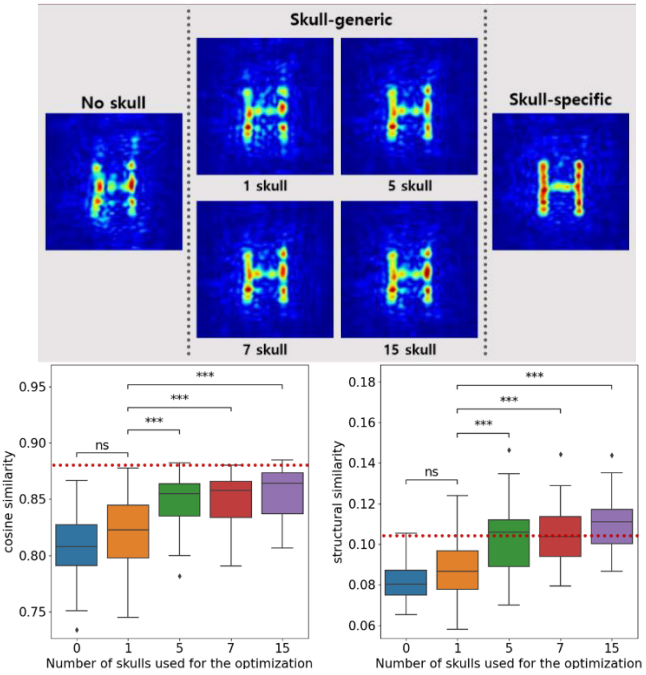


그림 3. 두개골 범용 경두개 초음파 홀로그램 렌즈 비교 결과
(위: 정성적 결과, 아래: 정량적 결과, 빨간 점선은 두개골 특정 홀로그램 결과)

결론적으로 본 연구에서는 초음파 뇌 자극 연구에 있어 그 효과를 검증하는데 필요한 대규모 표본 연구를 용이하게 하는 두개골 범용 경두개 초음파 홀로그램 렌즈를 제안하고 시뮬레이션을 통해 검증하였다. 제안한 두개골 범용 경두개 초음파 홀로그램 렌즈는 랫 모델에서 자극 대상 개체 두개골 정보 없이 적절한 자극 정확도를 보장함으로써 실제 초음파 뇌 자극 연구에 사용될 수 있는 가능성을 보였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2023년 과학기술원 공동 연구프로젝트 사업의 지원을 받아 수행되었음.

5.참고 문헌

[1] Beisteiner, Roland, Mark Hallett, and Andres M. Lozano. "Ultrasound Neuromodulation as a New Brain Therapy." Advanced Science (2023): 2205634.

[2] He, Jiaru, et al. "Multitarget Transcranial Ultrasound Therapy in Small Animals Based on Phase-Only Acoustic Holographic Lens." IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control 69.2 (2021): 662-671.

[3] Melde, Kai, et al. "Holograms for acoustics." Nature 537.7621 (2016): 518-522.

[4] Jiménez-Gambín, Sergio, et al. "Acoustic holograms for bilateral blood-brain barrier opening in a mouse model." IEEE Transactions on Biomedical Engineering 69.4 (2021): 1359-1368.

[5] Fushimi, Tatsuki, Kenta Yamamoto, and Yoichi Ochiai. "Acoustic hologram optimisation using automatic differentiation." Scientific reports 11.1 (2021): 1-10.

P-027

뇌 재활을 위한 뇌 전기자극 시뮬레이션 SW

김태규[1], 이찬희[2], 정영진[1,3*]

전남대학교 의공학과[1]

한국 뇌 연구원[2]

전남대학교 헬스케어 메디컬 공학부[3*]

Brain Electrical Stimulation Simulation SW for Brain Rehabilitation

Taegue Kim[1], Chany Lee[2], Youngjin Jung[1,3*]

Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea

Korea Brain Research Institute, Daegu, Korea

School of Healthcare and Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea

[*]yj@jnu.ac.kr

Abstract

Currently, as Korea enters an aging society, the elderly population is increasing. Accordingly, the incidence of neurological diseases in the elderly is rapidly increasing. As a result, brain rehabilitation treatment is also important and continues to develop. In the study, devices such as tDCS or TMS that use devices to provide electromagnetic stimulation to the brain are also being developed. However, it is not known about the stimulation area of the brain or the stimulation intensity. So, we made a simulation SW to find out which parts are stimulated and how strong they are.

1. 연구 배경

최근 대한민국은 고령화 사회에 진입하고 있다. 이에 따라 노인성 뇌 질환 환자도 꾸준히 증가를 하고 있다. 뇌졸중과 치매와 같은 뇌 신경질환 같은 경우, 질환이 발병하고 나면 환자의 삶의 질이 급격히 낮아지고 사회적 비용도 크게 발생을 한다[1]. 뇌신경질환 발병 후 재활치료로는 크게 Passive rehabiltation와 Active rehabiltation 총 두 가지로 나눌 수 있다. 이 두 재활치료는 환자의 치료 의지 반영 여부를 따져야 한다는 한계점이 있다[2]. 그러므로 치료 의지와 상관없이 재활효과를 가져다줄 수 있는 치료법이 필요하다. 이에 대해서는 kFDA(한국 의약품안전처)와 FDA(미국 식품의약국)에서 승인을 받은 tDCS(경두개 직류전기자극)와 TMS(경두개 자기자극)이 있다. 뇌 자극 기술의 경우 성공적으로 임상시험에 활용이 되고 있다[3]. 그러나 뇌에 전기 자극을 주게 될 시 실제로 뇌의 어떠한 부분이 자극이 되는지 전류는 어떻게 흐르는지 확인할 수가 없다. MRI를 통해서 전류의 흐름에 대해서 확인할 수는 있지만, 고자기장안에서 기기가 오작동을 통해 환자에게 문제를 발생시킬 수도 있고 뇌자극장치로 인해 MRI 기기에 문제가 생길 수도 있어서 환자 또는 기기에 부담이 크다. 그래서 현재 국내에서는 컴퓨터 계산에 기반한 시뮬레이션 SW를 통해서 자극의 위치, 전류의 흐름 등을 추정하고 있다[4].

따라서 본 연구를 통해서 자극 부위, 자극 세기를 예측할 수 있는 시뮬레이션 Tool 개발을 진행했다. 본 연구는 뇌 신경질환의 재활운동 적용에 도움이 될 기술로써 Image Guided Brain Stimulation의 활용을 더 많이 활성화시키는 역할을 할 수 있을 것이라 기대된다.

2.연구 방법

SW를 제작하기 전에 먼저 구, 정육면체, 쥐, 사람에 대해서 모델 개발을 먼저 진행하였다. 해당 모델 들은 계산 및 SW기능을 테스트를 진행할 때 및 실제 전류 해석에서 사용이 된 모델들이다. 전극으로는 원형 패드 전극, 침 형태 전극개발을 진행하였다. 원형 패드 전극은 모델의 좌표를 선택 시 모델 좌표값을 받아와 좌표를 중심으로 사용자가 입력한 크기많큼 원을 생성한 다음 원안에 Mesh생성을 진행해 원형패드 전극을 제작을 하였고, 침 형태 전극은 따로 침 모델을 제작을 진행했다. 제작한 침 모델도 사용자가 원하는 입력에 맞게 크기조절이 가능하게 제작을 하였다. 모델과 전극 제작 후 전류Solver를 사용해서 전류 계산을 진행하였고 계산된 전류 결과는 GUI를 제작해서 해당 GUI를 통해 모델 및 전류 해석에 대해서 확인을 할수 있도록 제작을 하였다. 사용된 언어는 Matlab R2022b를 이용하였다.

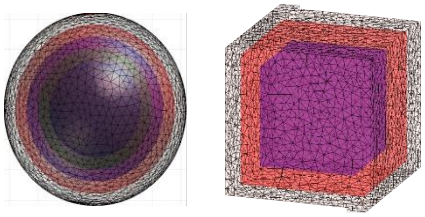


그림 1 구, 정육면체 모델

3. 연구 결과

전극 원형 패드 전극, 침 형태의 전극을 개발해 사용자가 원하는 전극을 선택을 할 수 있도록 제작하였다. 이를 통해 사용자는 원하는 전극을 선택할 수 있게 되며 전극 별로 원하는 전류 값을 입력할 수 있다. 전류 값 입력 시 계산 및 결과에 대해서 appdesigner를 통해 개발한 결과 확인 탭에서 확인이 가능하다. 그리고 Color Map, Bar를 이용해 자극 부위와 세기 그리고 상대적인 전류, 전압의 양에 대해서도 확인이 가능했다. 이 외에도 Vector를 통해서 전류의 흐름에 대한 확인이 가능했다.

그 결과 기존에는 확인하기 힘들었던 자극 부위 및 자극 세기에 대해서 해당 시뮬레이션을 이용해 확인이 가능했다.

4. Acknowledgements

이 연구는 Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. Korean government (MSIT) (No. 2021M3A9E4081266)

5.참고 문헌

[1] 정영호(Young-Ho Jung), 고숙자(Sukja Ko). “5대 사망원인 질병의 사회·경제적 비용추계”. 재정논집, Vol 18, No2, p77-104.

[2] 김수민, 박재용, 한창현. “일상 생활 수행 제한 노인들의 재활운동행위의 실천에 따른 영향요인 분석(계획된 행위이론을 적용하여)”. 한국 콘텐츠 학회 논문지, Vol 10, No3, p271-281,2010

[3] Jeong-Ho Chae, “Therapeutic Application of Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation in Depression”, Korean Neuropsychiatric Association p119-132

[4] 임철기, 서현, 전성찬. “뇌 모델링 기술 동향 - 비침습적 전기자극 연구”. 정보과학회지, Vol38, No10, p23-27,2020

P-028

대뇌피질 두께 기반 뇌영상 유전학 분석을 통한 알츠하이머 관련 유전자자리 탐색

김민지[1], 이종민[2,*]

한양대학교 융합전자공학과[1], 한양대학교 전기·생체공학부 바이오메디컬공학전공[2,*]

Identification of susceptible loci in Alzheimer's disease using genome-wide association study with cortical thickness

Minji Kim[1], Jong-Min Lee[2,*]

[1]Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Seoul, Korea, [2,*]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul, Korea

[*]ljm@hanyang.ac.kr

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a common and highly heritable disease. The effect of the disease is reflected in morphological characteristics of the human cerebral cortex including cortical thickness and surface area. Therefore, structural imaging-derived features are indicators of AD effect, and changes during disease progression are detectable through analyzing morphological features. However, although various susceptible risk loci of AD have been identified through genome-wide association studies, the genetic basis of AD has remained unclear. In this study, the association between common genetic variants and cortical thickness was investigated to identify genetic risk loci in AD. We conducted a genome-wide association study and identified a susceptible locus, rs847424, associated with cortical thickness of the left insula.

1. 연구 배경

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 유전율이 60%에서 80%에 달하는 질병이다 [1]. 따라서 병태생리학적 과정에 기여하는 유전적 요소를 탐색하는 일이 중요하지만, 여전히 높은 유전율에서 설명할 수 없는 부분이 남아있다 [2].

전장유전체 연관성 분석 연구(genome-wide association study, GWAS)는 DNA에서 나타나는 다수의 염기서열 변이 전체를 후보군으로 두고 질병과 관련 있는 유전적 위험 요인을 찾는 방법이다 [3]. 뇌영상 유전학 연구는 뇌영상에서 추출한 중간 표현형(endophenotype)과 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP) 데이터 사이 관계에 대한 모델을 세워 분석한다 [4].

본 연구에서는 AD가 진행되면서 뇌의 형태학적인 특성 변화가 나타나는 영역을 찾고, 이를 중간 표현형으로 하여 AD와 관련이 있는 유전자자리(locus)를 탐색하였다. 그 결과, 염색체 7번 인트론 영역에 위치한 rs847424 SNP이 잠재적 연관 인자로 검출되었다.

2. 연구 방법

ADNI 데이터베이스에서 T1강조영상과 SNP 데이터를 모두 가진 대상자에 한하여 샘플을 구성하였다. 표 1. 은 진단그룹에 따라 구분된 샘플의 정보이다.

표 1. ADNI 샘플의 데모그래피 정보 (N=1355)

	CN	EMCI	LMCI	AD
Number of subjects	340	255	477	283
Age (years; mean±s.d.)	75.1±5.6	71.2±7.3	74.1±7.5	75.2±7.7
Sex (Male/Female)	179/161	144/111	296/181	158/125
Education (years; mean±s.d.)	16.4±2.7	16.2±2.6	15.9±2.9	15.1±3.0
APOE e4 (0/1/2 copies)	250/84/6	152/87/16	222/193/62	91/139/53

CN, cognitively normal controls; EMCI, early mild cognitive impairment; LMCI, late mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease;

MNI CIVET 파이프라인을 이용하여 좌우 반구에서 lobe 단위로 각각 8개의 영역(Parietal, Occipital, Frontal, Isthmus, Parahippocampal, Cingulate, Temporal, Insula)을 지정하여 영역별 대뇌피질 두께(cortical thickness)와 표면적(surface area)을 추출하였다. SNP 데이터의 경우, ENIGMA 프로토콜에 따라 마커와 인종에 대한 전처리 과정과 유전형 대치법(genotype imputation)을 진행하였고, 이 과정에서 PLINK와 Michigan imputation server를 활용하였다. 결과적으로 총 5,777,983개 SNP이 사용되었다.

분석 과정은 세 단계로 이루어졌다. 먼저, AD가 진행되는 과정에서 영향을 받는 뇌 영역을 탐색하였다. 나이, 성별, 교육 수준, 두개골 내부 부피(intracranial volume, ICV)를 공변인으로 하는 ANOVA 모델을 세우고, FDR-corrected p-value < 0.05 인 경우에 통계적으로 유의한 차이가 있다고 보았다. 다음 분석으로 GWAS를 진행했다. 앞서 분석한 영역 중 모든 진단 그룹 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 가지는 영역의 대뇌피질 두께 혹은 표면적을 중간 표현형으로 하는 선형 회귀 분석 모델을 세웠다. 첫 번째 과정과 동일한 공변인을 사용하되, 진단 그룹 정보(disease status)와 APOE e4 유전형을 추가하였다. SNP 유전형은 minor allele 개수에 따라 0, 1, 2로 코딩하였다. GWAS에서 통상적으로 사용되는 유의수준(p-value < 5e-08, p-value < 1e-07)을 만족하는 SNP을 찾고, minor allele가 미치는 영향을 살펴보았다. GWAS를 수행한 후, 나이, 성별, 교육 수준, ICV, APOE e4 유전형을 공변인으로 하는 *post hoc* 모델을 세워 각 진단 그룹 내에서 유전형이 중간 표현형에 미치는 영향의 경향성을 살펴보았다.

3. 연구 결과

총 16개 뇌 영역에 대해 대뇌피질 두께는 모든 영역에서 FDR-corrected p-value < 0.05를 만족했으나, 표면적은 좌우 반구의 Parietal, Occipital, Temporal lobes와 좌반구의 Frontal lobe에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 특히, 좌반구 뇌섬엽(left insula) 영역은 모든 진단 그룹 간 차이가 대뇌피질 두께에서는 통계적으로 유의하나 표면적은 유의하지 않다는 특징을 보였고, 이에 따라 GWAS 단계에서 중간 표현형으로 사용되었다. 표 2. 는 좌반구 뇌섬엽의 대뇌피질 두께와 표면적에 대한 진단 그룹 간 차이를 분석한 결과이고, 그림 1. 은 대뇌피질 두께 분석 결과를 보여주는 상자 그림

이다. AD 그룹은 다른 그룹에 비해 좌반구 뇌섬엽의 대뇌피질 두께가 감소한 것을 확인하였다.

표 2. Left insula에서 형태학적 특성의 진단 그룹 간 차이

Left insula	Disease status				p-value
	CN	EMCI	LMCI	AD	
Cortical thickness (mean±s.d.)	3.36 ±0.14	3.30 ±0.17	3.33±0.16	3.23±0.21	2.74E-19
Surface area (mean±s.d.)	1801.78 ±190.33	1792.61 ±225.24	1800.25 ±206.45	1754.96 ±222.10	4.11E-01

CN, cognitively normal controls; EMCI, early mild cognitive impairment; LMCI, late mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease; p-value, FDR-corrected p-value

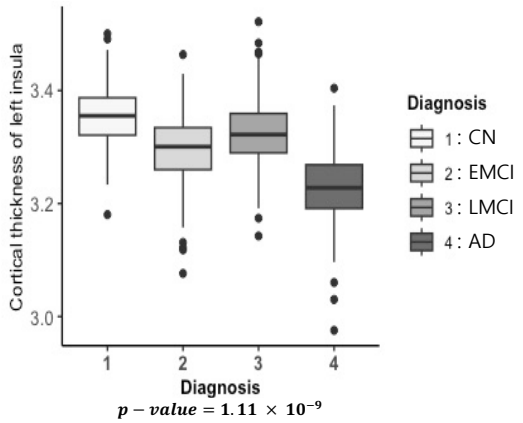


그림 1. Left insula에서 대뇌피질 두께의 진단 그룹 간 차이

그림 2. 는 좌반구 뇌섬엽의 대뇌피질 두께를 중간 표현형으로 하는 GWAS 결과이다. p-value < 1e-07을 기준으로 통계적 유의성을 판단하였을 때, rs847424 SNP이 검출되었다 (bp=17035831, beta=0.03248, p-value=8.961e-08). 염색체 7번에 위치한 rs847424는 인트론 영역에서 일어나는 변이로, minor allele C와 major allele T를 가지는 것으로 나타났다.

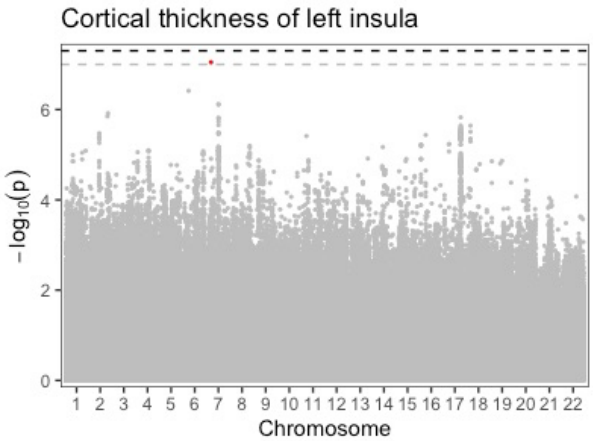
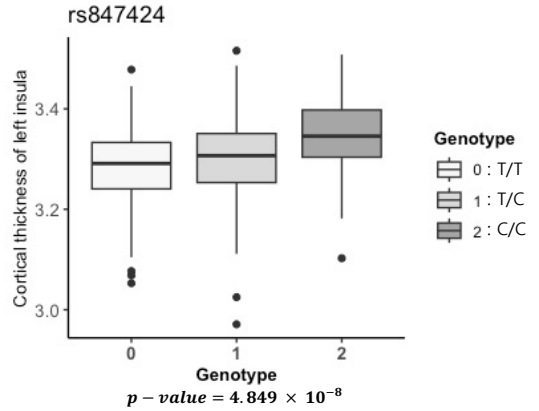


그림 2. Left insula 영역의 대뇌피질 두께 GWAS 결과

검출된 SNP rs847424가 좌반구 뇌섬엽의 대뇌피질 두께와 가지는 연관성은 그림 3. 에서와 같다. Minor allele 수가 많을수록 대뇌피질 두께가 큰 경향을 보였다. 그림 4. 에서 확인할 수 있듯이 minor allele가 많을수록 좌반구 뇌섬엽 영역에서 대뇌피질 두께가 증가하는 관계는 각 진단 그룹 내 경향과 일치하였다. 따라서 rs847424는 AD와 관련이 있고, protective effect를 갖는 유전자자리임을 확인할 수 있다.



The number of subjects in each genotype: T/T(0), 372; T/C(1), 662; C/C(2), 321

그림 3. Left insula의 대뇌피질 두께와 rs847424 유전형 사이 연관성

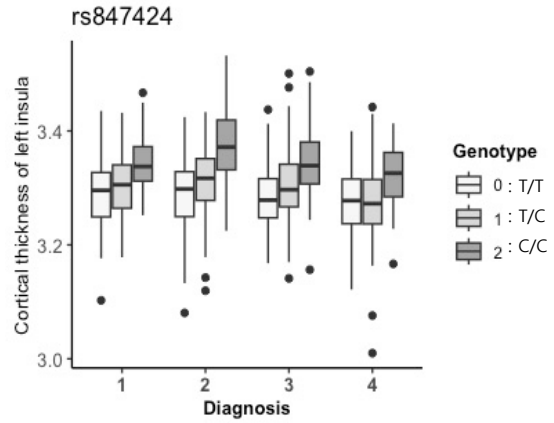


그림 4. 진단 그룹 내에서 살펴본 left insula의 대뇌피질 두께와 rs847424 유전형 사이 연관성

4. Acknowledgements

This research was supported by the Neurological Disorder Research Program of the National Research Foundation (NRF) & funded by the Korean government (MSIT) (No. 2020M3E5D9080788).

5. 참고 문헌

[1] Gatz, Margaret, et al. "Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer's Disease." *Archives of General Psychiatry*, Vol. 63, No. 2, p.168-174, 2006

[2] Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I.E. et al. "New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias." Nature Genetics, Vol. 54, p. 412-435, 2022

[3] Bush, William S., and Jason H. Moore. "Chapter 11: Genome-wide association studies." *PLoS computational biology*, Vol. 8, No. 12, e1002822, 2012

[4] Shen, Li, and Paul M. Thompson. "Brain Imaging Genomics: Integrated Analysis and Machine Learning." *Proceedings of the IEEE*, Vol. 108, No.1, p.125-162, 2020

P-029

다양한 자극을 위해 내부 트리거가 포함된 tCS

황승민[1], 정영진[1,2*]

전남대학교 바이오메디컬공학협동과정[1]

전남대학교 헬스케어메디컬공학부[2]

Transcranial Current Stimulation (tCS) with internal trigger for various stimulation

Seungmin Hwang[1] , Youngjin Jung[1,2*]

Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea[1]

School of Healthcare Medical and Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea[2]

*yj@jun.ac.kr

Abstract

Recently, research interest in tCS development is increasing. Various stimulation schemes have been investigated to enhance the stimulation effect on the patient. Typically in tCS, tACS and tDCS are often used, and other forms of stimulation are often restricted. In this study, we attempted to increase the diversity of tCS stimulation using internal triggers.

First, we developed a tCS device capable of tDCS and tACS stimulation. A device with a total of 10 channels, the current can be 0.5-1.5 mA, frequency 1-405 Hz, Sham stimulation. For further research, we have developed the internal trigger to be operational. We identified a new form of stimulation method via tCS involving internal triggers.

1. 연구 배경

최근, 고령화 사회 진입으로 인해 노인 인구가 증가하고 있다. 고령화에 따른 노인성 질환 역시 증가하고 있는데 그 중엔 뇌졸중 및 정신질환이 존재한다[1-2]. 많은 병원에서 뇌졸중 재활에 힘쓰고 있는데 기존의 침습적 방법 외에 비침습적 재활치료로 경두개자기자극과 경두개전류자극(Transcranial direct current stimulation, tCS)이 사용된다. 경두개자기자극의 장비의 경우, 고가라는 단점으로 인해 그 대체품으로 tCS 장비가 많이 사용되고 있다. tCS는 대표적으로 tDCS, tACS 자극을 주로 사용하는데 그 중, tDCS는 피질의 흥분성을 조절하여 환자의 뇌 활성을 제어하는 자극 방식이다[3]. tACS는 피질의 활동을 변화시켜 특정 수행능력을 변화 시키는 방식이다[4]. 위 2가지의 자극 방식을 이용하여 새로운 자극이 가능한 자극기가 필요하다.

따라서 본 연구에서는 tCS에서 많이 사용되는 자극의 형태인 tDCS와 tACS를 내부트리거에 적용하여 새로운 자극의 형태를 개발하여 다양한 자극이 가능한 기기를 개발하고자 한다.

2.연구 방법

개발에 사용된 장비의 스펙은 다음과 같다. 전극의 채널 개수는 10개이며 자극 모드는 tDCS와 tACS의 두 가지가 사용가능하다. 전류는 0.5 ~ 1.5 mA, 주파수는 1~405Hz 설정이 가능하며 Sham, ramp time, 외부트리거로 3가지 기능이 있다. 본 연구에서는 외부트리거 기능에 집중하였다. 작동 방식은 4.5 ~ 5V사이로 외부 트리거 단자 및 사용을 원하는 채널에 HIGH 신호가 들어가게 되면 설정한 채널의 자극만 일시정지 되는 방식이다. 이를 같이 사용하기 위해서는 트리거에 사용되고 있는 스위치에 로직 게이트를 추가하여 사용하였다.

내부트리거는 외부트리거에 나오는 신호를 한곳으로 받아 하나의 신호로 로직화 할 수 있는 소자인 NOR 게이트



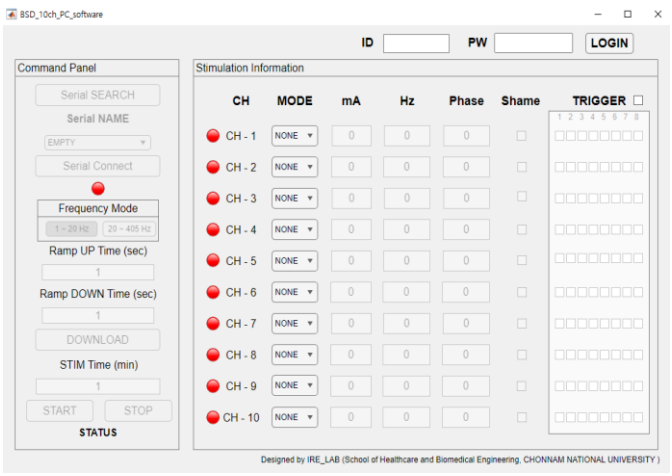
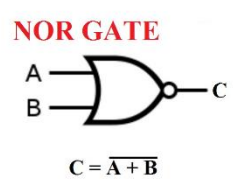


그림 1,2 개발에 사용된 장비 및 제어 소프트웨어



TRUTH TABLE

INPUT		OUTPUT
A	B	A NOR B
0	0	1
0	1	0
1	0	0
1	1	0

그림 3 외부트리거와 내부트리거의 신호에 사용된 논리 게이트

소자를 추가하여 자극기에 적용하였다. 소프트웨어에서 제어가 가능하도록 체크 메뉴를 추가하였으며 이에 대한 통신 프로토콜도 개발 완료하였으며 하드웨어 내부 GPIO를 제어하는 코드를 추가하였다.

실험에서는 자극은 tDCS 1mA, tACS 전류는 1 mA, 2Hz와 20Hz를 사용하였으며 외부트리거는 LOW를 유지하였다. 내부트리거는 1ms 마다 작동하도록 설정하였으며 출력부인 전극에는 무유도저항 5 kΩ 연결하여 오실로스코프를 통해 측정을 진행하였다.

3. 연구 결과

tCS와 소프트웨어, 하드웨어를 수정하여 내부트리거 사용이 가능한 기기를 개발하였다. tCS에서 출력되는 자극의 형태를 오실로스코프를 통해 확인하였다.

그 결과 그림 4, 5, 6와 같이 다양한 자극 패턴을 가진 파형을 확인하였고 이는 앞으로 재활치료에 많은 도움이 될 것이라 예상된다.

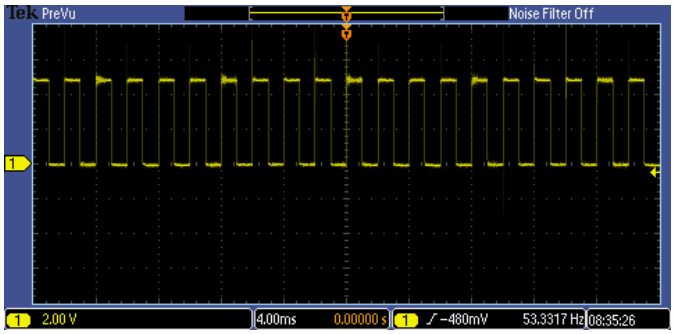


그림 4 tDCS 전류 1mA, 외부트리거 LOW 설정
내부트리거 1ms 설정

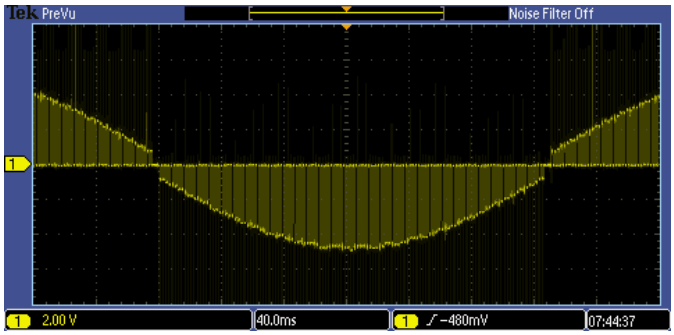


그림 5 tACS 전류 1mA, 주파수 2Hz, 외부트리거 LOW 설정
내부트리거 1ms 설정

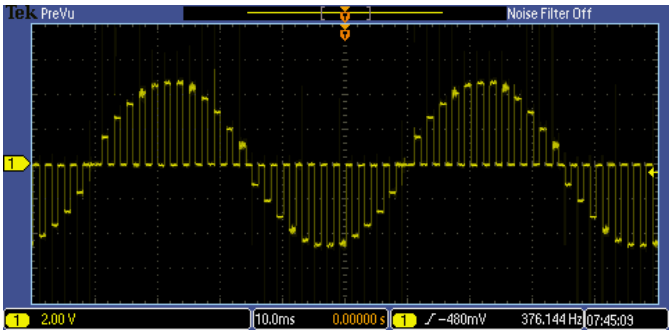


그림 6 tACS 전류 1mA, 주파수 20Hz, 외부트리거 LOW 설정
내부트리거 1ms 설정

4. Acknowledgements

이 연구는 Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. Korean government (MSIT) (No. 2021M3A9E4081266)

5.참고 문헌

[1] Da Hee Jung, Sung Min Ahn, Malk Eun Pak, Hong Ju Lee, Young Jin Jung, Ki Bong Kim, Yong-Il Shin, Hwa Kyoung Shin, Byung Tae Choi. “Therapeutic effects of anodal transcranial direct current stimulation in a rat model of ADHD.” eLife 9 (2020): e56359. (ISSN 2050-084X). IF: 7.080 (2019)J. Clerk Maxwell, A Treatise on Electricity and Magnetism, 3rd ed., vol. 2. Oxford: Clarendon, 1892, pp.68–73.

[2] Sung Min Ahn, Da Hee Jung, Hong Ju Lee, Malk Eun Pak, Young Jin Jung, Yong-Il Shin, Hwa Kyoung Shin, and Byung Tae CHOI “Contralesional Application of Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Improvement in Ischemic Stroke Mice “, Stroke [IF 6.032]

[3] Lynn J. Bindman, O. C. J. Lippold, J. W. T. Redfearn” The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects”; 10.1113/jphysiol.1964.sp007425; 172(3): 369–382.

[4] Andrea Antal , Christoph S Herrmann. ” Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms”; 10.1155/2016/3616807; 2016:3616807

P-030

뇌파, 근전도 기반 수면 단계 자동화 예측 시스템

이유진[1,2], 이예나[1], 황서영[1], 이향운[3,4], 전상범[1,2,5*]

이화여자대학교 전자전기공학과[1]

이화여자대학교 스마트팩토리융합전공[2]

이화여자대학교 의과학연구소 신경과[3]

이화여자대학교 분자의과학과[4]

이화여자대학교 뇌인지과학과[5]

EEG, EMG-based automatic sleep staging system

Youjin Lee[1,2], Yena Lee[1], Seoyoung Hwang[1], Hyang Woon Lee[3,4], Sang Beom Jun[1,2,5*]

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

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

[3]Department of Neurology, Ewha Medical Research Institute, Korea

[4]Department of Medical Science, Ewha Womans University School of Medicine, Korea

[5]Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, Korea

*juns@ewha.ac.kr

Abstract

Sleep is known to play an important role in cognitive functions as well as in physical recovery. Especially, high-quality sleep is closely associated with smooth sleep cycles between NREM (non-rapid eye movement) and REM (rapid eye movement) sleep. Recently, various neuromodulation studies have been attempted to improve sleep quality, and preclinical studies that use optogenetic technology to stimulate specific brain areas or cells related to sleep to improve sleep and memory are the representative. Therefore, as a first step for sleep study with rodents, an automatic sleep staging system can be contributed to simplify study design and reduce manpower. It is well known that each sleep stage shows clear distinction in electroencephalogram (EEG) and electromyogram (EMG) signals. By using those characteristics, sleep indices can be calculated to estimate sleep stages automatically. In this study each sleep stage was successfully extracted from and the recorded EEG and EMG signals of rats. We expect that the developed automatic sleep staging system can be applied to various sleep modulation studies in vivo experiments with rodents.

1. 연구 배경

수면은 신체적, 정신적 회복뿐만 아니라 에너지 대사의 성장과 보존과 같은 신체 기능을 조절하거나 인지 기능과 장기 기억력을 강화하는 데 필수적이다 [1]. 현대 사회에서 수면부족 혹은 수면장애 등의 문제점이 대두되고 있으며, 최근 들어 수면의 질을 높이기 위한 다양한 신경조절 연구들이 시도되고 있으며, 광유전학 기술을 이용해 수면 관련 특정 뇌 영역 혹은 세포들을 자극하여 수면 및 기억력 향상을 시도하는 전임상 연구들이 대표적이다 [2, 3].

수면 단계에 따라 대뇌 피질에 특징적인 뇌파 파형이 나타난다. 논렘수면 (NREM, non-rapid eye movement)에서는 4 Hz 미만의 느린 파형인 서파 (slow wave), 11-16 Hz 주파수 영역대에서 방추형 모양을 갖는 수면방추파 (sleep spindle)가 관찰된다. 반면, 렘수면 (REM, rapid eye movement) 에서는 뇌파의 신호가 깨어있는 상태와 비슷하게 작고 높은 주파수를 띈다. 각각의 수면파들은 단기기억의 장기기억화, 인지능력의 회복 등의 역할을 수행한다. 본 연구에서는 이러한 뇌파의 특성을 활용하여 수면 단계를 예측할 수 있는 자동화 프로그램을 개발하고 전임상 실험을 통해 이의 정확도를 확인하고자 한다.

2. 연구 방법

모든 동물 실험은 이화 의과학연구소 동물관리위원회 (IACUC)의 허가를 받아 수행되었다 (approval No. 069-1).

수면 단계 분석을 위한 뇌파 및 근전도 신호를 얻기 위한 전임상 실험이 진행되었다. 실험동물 쥐 (Sprague-Dawley rat, male)는 뇌정위수술을 통해 뇌파 측정을 위한 screw electrode를 mPFC에 삽입하였고 (AP: 2.7 mm, ML: 0.5 mm, DV: 3.6 mm), 근전도 측정을 위해 목 뒤 근육에 silver wire를 삽입하였다 (그림 1). 각각의 생체신호는 Intan사의 증폭기와 인터페이스 보드를 통해 측정되었으며, 쥐가 freely

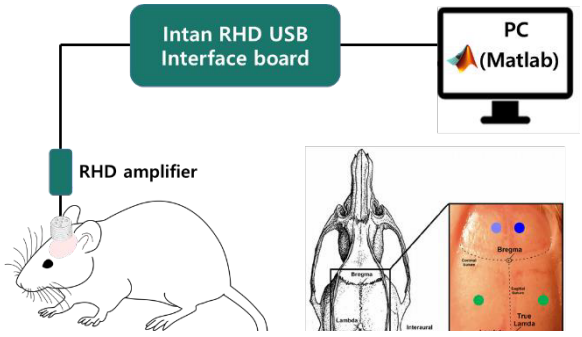


그림 1. 전기생리학적 신경신호 기록 개념도

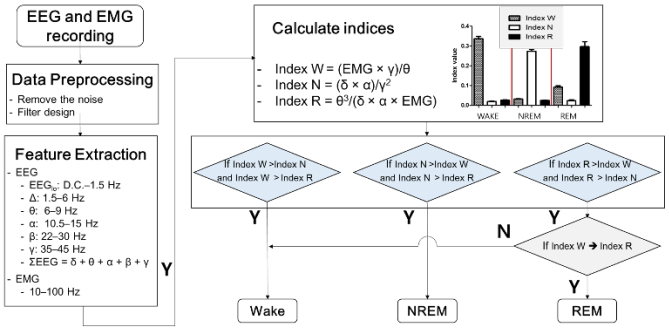


그림 2. 수면 단계 자동화 예측 프로그램 flow chart

moving 한 상태에서 10 kHz의 sampling rate으로 기록하였고, 동시에 동영상을 촬영하여 수면을 쉽게 확인할 수 있도록 하였다. 기록된 영상과 신호들은 추후 수면 전문가가 5 s 간격으로 검토하여 쥐의 수면 단계를 평가하였고, 이를 본 실험에서 개발한 수면 단계 자동화 예측 프로그램 결과와 비교분석하였다.

그림 2는 수면 단계 자동화 예측 프로그램의 flow chart이다. 뇌파와 근전도 신호는 전처리 과정을 통해 노이즈를 제거하였으며, 특정 주파수 대역의 파워를 추출하여 수면 단계의 특성에 맞게 설계된 sleep index 값을 얻었다 (그림 2). Sleep index의 값은 기본적으로 참고문헌 [4]를 활용하였으며 그 과정은 다음과 같다. 깨어있는 상태는 근전도의 크기를 중점적으로 활용하여 예측하였고, 논렘수면의 sleep index는 서파와 sleep spindle의 신호 특성을 활용하여 계산되었으며, 렘수면은 뇌파의 작고 빠른 신호와 근전도의 작은 신호를 활용하여 sleep index가 계산되었다. 이 과정에서 spindle detection이 논렘수면에서 발생한다는 특징이 반영되었으며, 깨어있는 상태에서 렘수면으로 들어가는 비정상적인 결과를 제거하여 최종 수면 단계를 보다 정확하게 예측할 수 있도록 하였다.

.

3. 연구 결과

실험 쥐의 freely moving 상태에서 mPFC 영역의 뇌파와 근전도 신호가 기록되었으며 (그림 3A, B), 파워 스펙트로그램을 통해 뇌파의 주파수 세기를 확인하였다 (그림 3C). 또한 sleep spindle을 특정 주파수 (11-16 Hz) 영역에서의 파워값을 기준으로 상한선과 하안선을 계산하여 추출해내었으며 (그림 3D), 이는 논렘수면의 주요한 index로 활용되었다. 결과적으로 얻어낸 sleep index 값들을 비교하여 수면 단계 예측 결과를 확인할 수 있었다 (그림 3E, 3F). 최종적으로 예측된 수면 단계 (그림 3F)와 뇌파 파워 스펙트로그램 (그림 3C)을 비교해보면 4 Hz 미만의 저주파 대역에서 파워가 커지는 논렘수면이 잘 추출되었으며, 11-16 Hz 대역에서 발생하는 sleep spindle가 민감하게 감지되는 것을 확인할 수 있었다 (그림 3D).

본 실험에서 개발된 수면 단계 자동화 예측 프로그램은 기존에 수면 전문가들이 오랜 시간을 들여 직접 생체신호를 확인하며 수면 단계를 평가한 것을, 수 초에 자동적으로 분석할 수 있게 하였다. 이는 향후에 다양한 수면 실험들의 기초적인 역할을 수행할 수 있으며, 수면 분석에 필요한 시간소모를 줄이고 실험 설계의 간소화를 이뤄낼 수 있을 것으로 기대한다. 광유전학 자극으로 activation 시켜 수면을 유도할 수 있으며 특히 깊은 수면인 렘수면을 증가시켜 전반적인 수면의 질을 높일 수 있다는 가능성을 확인하였다.

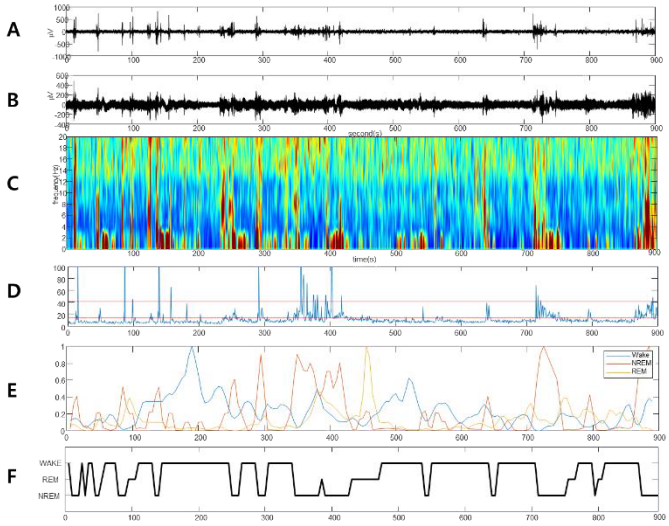


그림 3. 수면 단계 자동화 예측 프로그램 전임상 실험 결과.
(A: 기록된 뇌파 신호와 B: 근전도 신호.
C: 뇌파의 파워 스펙트로그램
D: 뇌파에서 추출된 sleep spindle 결과
E: Sleep index 계산 결과
F: 예측된 최종 수면 단계 결과)

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2022R1A2C2005062, NRF-2022R1I1A40632093, NRF-2019M3C1B8090805)

5.참고 문헌

[1] Zhang, David Yu, and Georg Seelig. “Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions.” *Nature chemistry* vol. 3,2 (2011)

[2] Blanco-Centurion, Carlos et al. “Optogenetic activation of melanin-concentrating hormone neurons increases non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep during the night in rats.” *The European journal of neuroscience* vol. 44,10 (2016)

[3] Adamantidis, Antoine et al. “Optogenetic deconstruction of sleep-wake circuitry in the brain.” Frontiers in molecular neuroscience vol. 2 31. 20 Jan. 2010

[4] Wei, Ting-Ying et al. “Development of a rule-based automatic five-sleep-stage scoring method for rats.” Biomedical engineering online vol. 18,1 92. 4 Sep. 2019

P-031

사운드스케이프 체험을 통한 기능적 뇌 네트워크 기반의 restoration 효과 검증

이윤진 [1*], 이하람 [2], 전진용 [1,2†], 안동현 [3], 김준식 [4]
한양대학교 디지털의료융합학과 [1]
한양대학교 건축공학과 [2]
한양대학교 의과대학 정신건강의학교실 [3]
서울대학교 기초과학연구원 [4]

Verification of restoration effect of soundscape experience based on functional brain network

Yunjin Lee[1*], Haram Lee[2], Jin Yong Jeon[1,2†], Dong Hyun Ahn[3], Junesic Kim[4]
Medical and Digital Engineering, Hanyang University, Korea[1]
Department of Architectural Engineering, Hanyang University, Korea[1]
Department of Psychiatry, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea[3]
Research Institute of Basic Sciences, Seoul National University[4]

[*]yun22@hanyang.ac.kr

Abstract

This study investigated the effects of soundscapes on brain networks from a psychophysiological perspective. Sixty participants experienced urban, waterfront, and green spaces through virtual reality technology, while their brain activity and heart rate variability (HRV) were measured. The global efficiency and modular properties of brain networks were analyzed using iCOH and Louvain algorithms. Results showed that exposure to soundscapes increased the global efficiency of brain networks, indicating improved information processing and communication efficiency, especially in the recovery group. Moreover, modular analysis revealed different patterns of brain connectivity and interaction across different environments. These findings suggest that soundscapes can have positive effects on cognitive and emotional functions through their influence on brain networks.

1. 연구 배경

현대 사회에서 급격한 도시화의 진전으로 environmental noise 가 도시민의 health and well-being 에 미치는 부정적인 영향이 문제가 되면서, 도시 생활에서 회복에 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 둔 soundscape 개념이 등장하였다[1]. 자연에 대한 노출은 정신적 및 신체적 건강에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 수변, 녹지, 그리고 사운드스케이프 요소를 도시 디자인에 통합하면 지속 가능하고 건강한 도시를 만들 수 있다. 이전 연구에서는 자연과 도시 사운드스케이프의 심리적 및 생리적 회복 효과를 조사하였지만, 이러한 경험이 뇌 네트워크에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구는 여전히 부족하다. 본 연구는 도시와 자연 사운드스케이프가 심리-생리적 회복에 미치는 영향을 뇌 네트워크 관점에서 살펴보고자 한다.

2.연구 방법

본 연구에는 60 명의 피험자가 참가하였으며, 모집된 피험자의 연령대는 21–30 years 이며 (mean: 24.3±2.4), 모두 정상 수준의 시력과 청력을 가지고 있었다. 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. 본 연구에서는 회복의 지표로 HRV 를 선정하였다. HRV 의 측정은 SA-3000NEW (Medicore, Korea)을 이용하여 3 분 간 측정을 진행하였다. 이 때, 회복여부에 대한 판단을 위하여 HRV 측정 지표 중 total power (TP), the standard deviation of normal to normal (SDNN), temporary 을 활용하였다.

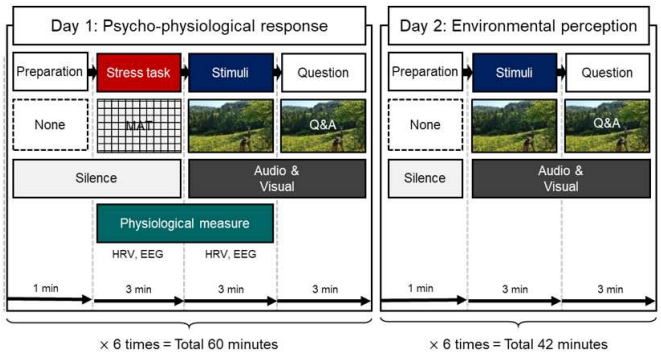


그림 1. 실험 전체 프로세스

뇌파의 측정은 32 채널의 EPOC Flex (EMOTIV, USA)을 사용하였으며, HRV 와 동일하게 3 분간 측정하고 Alpha1(8.00-9.75Hz) 대역에서 iCOH adjunct matrix 를 기반으로 한 가중치가 있는 무방향 네트워크를 구축했다. 네트워크 특성을 비교를 위해 각 참가자에 대한 상위 연결의 S%를 유지하는 희소성(연결 밀도) 임계값(S)을 사용했으며 임계값으로 20%의 고정 밀도를 사용했다. 네트워크 파라미터로는 Louvain 알고리즘을 통한 커뮤니티 탐지와 글로벌 효율성(global efficiency)을 확인하였다. 글로벌 효율성은 뇌 네트워크의 정보 전달 능력을 측정하는 지표로, 노드 간의 최단 경로 길이의 역수의 평균값을

계산하여 얻는다. 높은 글로벌 효율성은 노드 간의 정보 전달이 빠르고 효율적으로 이루어짐을 나타낸다. Louvain 알고리즘은 커뮤니티 감지를 위한 최적화 기반의 계층적 클러스터링 방법으로, 뇌 네트워크의 구조적 및 기능적 모듈을 분석하는 데 효과적이다.

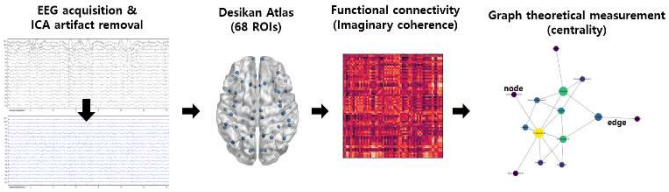


그림 2. 뇌 네트워크 분석 파이프라인

3. 연구 결과

HRV 기준으로 resilience 군과 non-resilience 군으로 나누어 soundscape 체험 시의 뇌의 인지 및 감정 과정을 지원하는 네트워크 척도인 글로벌 효율성을 분석하였다. 글로벌 효율성이 높을수록 뇌 영역 간 정보 전달이 효율적이며, 그림 3에서 나타난 바와 같이 회복군에서 사운드스케이프 체험 시 글로벌 효율성이 통계적으로 유의하게 증가하였으며($p<0.01$), 비회복군에서는 유의한 변화가 없는 것으로 나타나, 뇌의 신경 전달 효율성을 향상시켜 인지, 감정 기능에 영향을 줄 수 있음을 시사한다.

그림 4의 모듈 분석 결과, 도시 환경에서는 시각 정보 처리와 인지 활동이 더 활발하게 일어날 수 있는 'Caudal Anterior Cingulate', 'Cuneus', 'Isthmus', 'Lingual', 'Precuneus', 'Posterior Cingulate', 'Pericalcarine' 및 'Superior Frontal' 영역이 상호 연결되어 있었으며, 수변 환경에서는 감성적인 경험과 사회적 상호 작용이 강조되는 인지 및 감성 프로세스가 활발하게 일어나는 'Banks of Superior Temporal Sulcus', 'Caudal Anterior Cingulate', 'Inferior Parietal', 'Isthmus', 'Lateral Occipital', 'Posterior Cingulate', 'Superior Frontal', 'Temporal Pole', 'Lingual', 'Paracentral', 'Pericalcarine', 및 'Superior Parietal' 영역이 상호 연결되어 있었다. 반면, 녹지 환경에서는 주로 뇌의 휴식 상태와 주변 환경에 대한 인지, 감성 프로세스에 관여하는 'Caudal Anterior Cingulate', 'Isthmus', 'Lingual', 'Precuneus', 'Posterior Cingulate' 및 'Superior Parietal' 영역이 상호 연결되어 있었다. 이러한 결과를 통해 사운드스케이프 체험은 뇌 네트워크의 구조와 기능에 다양한 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

결론적으로, 본 연구는 전역 효율성과 모듈 분석을 통해 녹지, 도시, 및 수변 환경의 사운드스케이프 체험과 뇌 네트워크 간 상호 작용을 확인하였다. 전역 효율성 분석 결과, 회복군에서 사운드스케이프 경험이 뇌 네트워크의 의사소통 효율성을 향상시키는 것으로 나타났으며, 이를 통해 사운드스케이프 체험이 인지 기능과 감정 조절에 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다. 또한, 모듈 분석을 통해 각 환경별로 뇌 네트워크에서 서로 다른 영역들의 연결 및 상호 작용 패턴을 조사하였다. 이러한 결과를 통해 환경에 따른 사운드스케이프 체험은 뇌 네트워크의 구조와 기능에 다양한 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다.

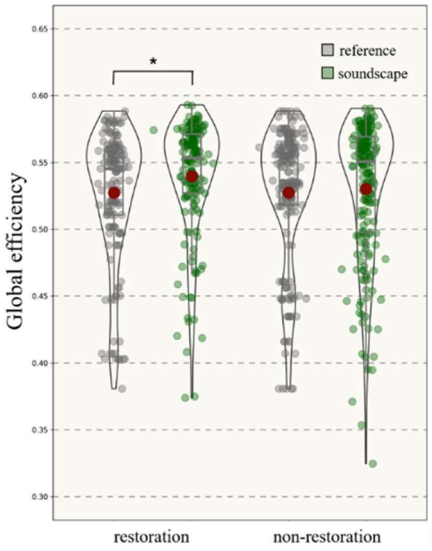


그림 3. al efficiency

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: HI22C197300).

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.

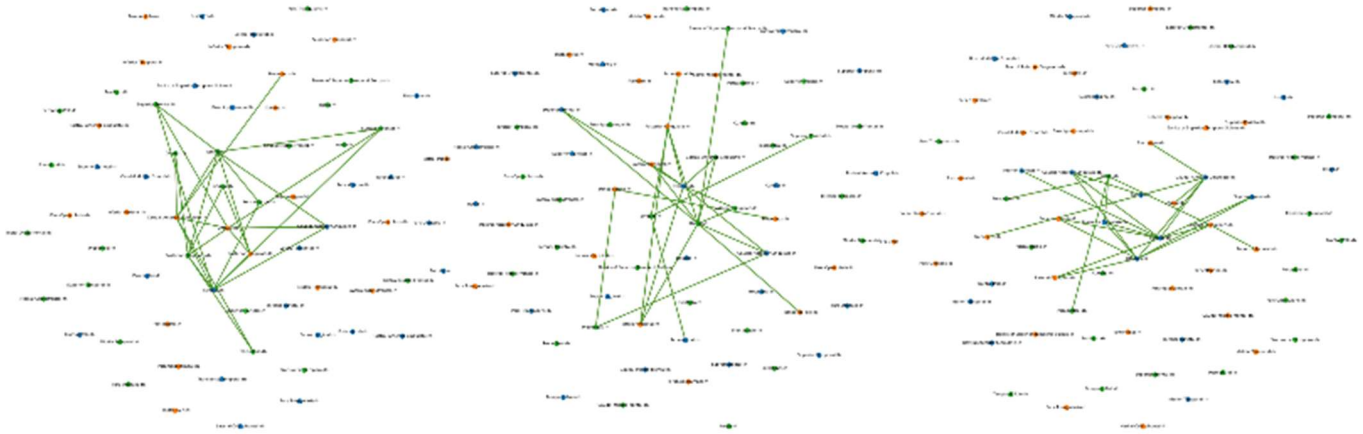


그림 4. 도시, 수변, 녹지 환경에 따른 뇌 네트워크 모듈 분석

P-032

침대 상태에서 심전도 측정의 정확도 및 빈도 분석에 대한 실행 가능성 연구

Lina A. Asante[1], 최준원[1], 송창현[2], 정하림[1], 김한성[2*]
연세대학교 의공학과[1], 연세대학교 의공학부[2]

A Feasibility Study on the Accuracy and Frequency Analysis of Electrocardiogram Measurements in Bed Condition

Lina A. Asante[1], Jun won Choi[1], Chang Hyun Song[2], Halim Chung[1], Han Sung Kim[2*]
[1]Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Republic of Korea
[2]Department of Biomedical Engineering, Yonsei University College of Software and Digital Healthcare Convergence, Yonsei University, Korea
[*]hanskim@yonsei.ac.kr

Abstract

This pilot study aimed to explore the feasibility and accuracy of using conductive textile as an electrode for electrocardiogram measurement in a bed-like environment. Three healthy participants underwent 30 minutes of ECG signal recording using both conductive textile electrodes and Ag/AgCl electrodes. The heart rate variability (HRV) was calculated, and LFnu was compared between both electrodes to assess the sympathovagal balance in the autonomic nervous system. The study found that both electrodes were comparable in terms of accuracy, with the conductive textile electrodes achieving 96.93 ±3.96% accuracy at 30 minutes. However, unexpected sympathetic nervous system activation was observed. These findings may have implications for the development of a system that can detect various sleep-related diseases.

1. Background

Electrodes are essential components of heartrate (HR) monitoring systems, and their properties can influence the accuracy and reliability of the measured HR. Conventional ways of electrocardiography (ECG) detection using electrodes, have limitations including skin irritation [1], discomfort and reduced accuracy due to skin-electrode impedance [2, 3]. Prolonged usage may cause some electrodes to experience a reduction or distortion of signal amplitude, which can impact the accuracy of the measurements [4].

In recent years, conductive textiles have emerged as a potential alternative to traditional ECG electrodes, offering unique properties such as comfort, breathability, and flexibility [5-7]. These conductive textiles can be integrated into clothing [8] and can provide continuous monitoring of the heart rate, which can be useful for a variety of applications, such as sports training, health monitoring, and sleep tracking. Conductive textiles can be fabricated using a range of conductive yarns such as stainless steel yarn, silver-coated filaments, and silver-coated nylon [9].

Previous studies have shown that, electrocardiogram signals could be collected by attaching conductive textile electrodes to the bed, and respiratory signals could be calculated from this data [10]. Previous studies have also shown that, when participants reach a state of sleep, the parasympathetic nervous system becomes active [11].

With the increasing demand for non-invasive and cost-effective health monitoring devices, there is a growing interest in exploring new and innovative methods for measuring vital signs. Based on various studies related to electrocardiogram signal collection using conductive textile electrodes, the study aimed to determine the accuracy and frequency analysis of ECG measurement for new electrode positions in bed condition.

2. Methodology

i. Subjects

The study involved the participation of three healthy adult men and women with no musculoskeletal disorders. Their average age was 35.67 ± 10.21, weight was 61.33 ± 11.81, and height was 165 ± 2.16. The study was approved by the Institutional Review Board at Yonsei University Mirae Campus Ethics Committee (approval number: 1041849-202302-BM022-02). The study procedures were designed to minimize risks to participants, and all participants were debriefed at the end of the study.

ii. Experimental Procedure

The study used Cellotex (cellogin, Korea) as a conductive textile electrode for measuring ECG signals. A control experiment was also carried out using Ag/AgCl electrodes (HR-OP42, HUREV, Korea). The electrode locations (nape, left arm and both legs) were adjusted for each of the three participants based on previous studies to ensure proper contact (Figure 1).

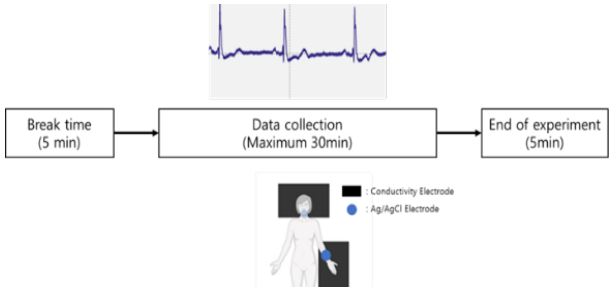


Figure 1. Placement position of conductive textile electrodes and Ag/AgCl electrodes in conformity with the experimental set-up

iii. Signal Collection

ECG signals were collected for 30 minutes using a multi-biosignal measurement device (biosignalsplux Professional, Portugal) and were filtered using 4th order band-pass and

low-pass filters. A 5-minute rest period was provided before and after the experiment, and the experiment was conducted while the subjects lay on the floor to simulate a bed environment.

iv. Data Analysis

Time-domain and frequency-domain analyses were performed on the filtered ECG signals using Pan & Tomkins Algorithm and Fast Fourier Transform, respectively. The low-frequency power normalized unit (LFnu) was analyzed using equation (1).

$$LFnu = LF/(Total\ Power - VLF) \quad \text{--------} \quad (1)$$

3. Results

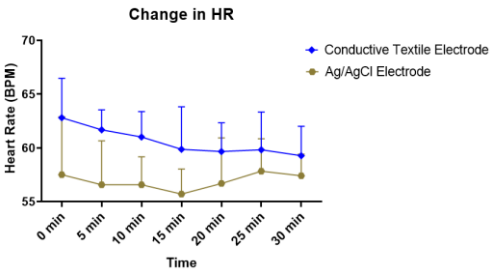
i. HR Difference between Conductive Textile Electrode and Ag/AgCl electrode

Conductive textile electrodes showed overall higher values of HR than Ag/AgCl electrodes. The HR difference between the two types of electrodes decreased significantly over time (Figure 2(a)). The study found that conductive textile electrodes initially detected a shorter R peak period resulting in a higher HR value (difference = 8.36 ± 9.95%) compared to Ag/AgCl electrodes. There was no statistically significant difference in HR difference between participants (P>.05).

ii. Change in LFnu

The LFnu analyzed the low-frequency component (0.04~0.15 Hz) of the ECG signal. At 30 minutes, the difference between the two electrodes was 72.51 ± 38.57% (Figure 2(b)). Two-way ANOVA showed no statistically significant results for LFnu differences between participants or for decrease rate over time (P>.05).

(a)



(b)

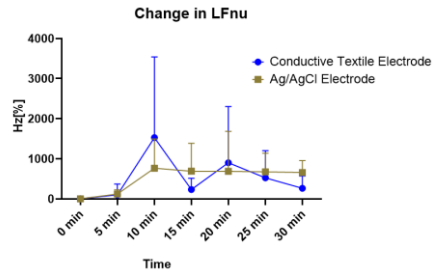


Figure 2. The trend of (a) HR (b) LFnu between the two electrodes over the experimental duration

4. Discussion

The LFnu is an important indicator of the sympathovagal balance in the autonomic nervous system. The study compared the change in LFnu (Figure 2b) between the conductive textile and the Ag/AgCl electrode and found no significant difference (3.07 ± 3.96%) between them, except for a peak at t=10mins. The accuracy of HR measurement for the functional fabric conductive electrode was 96.93 ± 3.96% at 30 minutes. The study hypothesized that activation of the parasympathetic nervous system would occur in a bed-like environment, but instead, activation of the sympathetic nervous system was observed. Higher LFnu values indicate increased sympathetic activation or diminished parasympathetic activity.

5. Conclusion

This study aimed to evaluate the feasibility and accuracy ECG signal collection using conductive textile electrodes in a bed-like environment. The study had a small sample size, and statistically significant results could not be obtained. However, the study found that the difference in heart rate collected using conductive textile electrodes and Ag/AgCl electrodes was negligible. The study demonstrated that conductive textile electrodes can collect ECG signals and other biological signals, but noise reduction techniques for movement may be necessary in future research. The findings suggest that ECG analysis using conductive textile electrodes can be useful in identifying various sleep disorders.

5. References

1. Taji, B., et al., *Impact of skin–electrode interface on electrocardiogram measurements using conductive textile electrodes.* IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 2013. **63**(6): p. 1412-1422.
2. Golparvar, A.J. and M.K. Yapici. *Wearable graphene textile-enabled EOG sensing*. in *2017 IEEE SENSORS*. 2017. IEEE.
3. Maji, S. and M.J. Burke. *The skin-electrode interface impedance and the transient performance of ECG recording amplifiers*. in *2018 IEEE SENSORS*. 2018. IEEE.
4. Taji, B., et al. *An ECG monitoring system using conductive fabric*. in *2013 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*. 2013. IEEE.
5. Chen, C., et al., *Novel flexible material-based unobtrusive and wearable body sensor networks for vital sign monitoring.* IEEE Sensors Journal, 2018. **19**(19): p. 8502-8513.
6. Ozkan, H., et al., *A portable wearable tele-ECG monitoring system.* IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 2019. **69**(1): p. 173-182.
7. Blachowicz, T., G. Ehrmann, and A. Ehrmann, *Textile-based sensors for biosignal detection and monitoring.* Sensors, 2021. **21**(18): p. 6042.
8. Vojtech, L., et al., *Wearable textile electrodes for ECG measurement.* Advances in electrical and electronic engineering, 2013. **11**(5): p. 410-414.
9. Mestrovic, M.A., et al. *Preliminary study of dry knitted fabric electrodes for physiological monitoring*. in *2007 3rd International Conference on Intelligent Sensors, Sensor Networks and Information*. 2007. IEEE.
10. Park, S.-B., et al., *An improved algorithm for respiration signal extraction from electrocardiogram measured by conductive textile electrodes using instantaneous frequency estimation.* Medical & biological engineering & computing, 2008. **46**: p. 147-158.
11. Choi, S. and Z. Jiang, *A wearable cardiorespiratory sensor system for analyzing the sleep condition.* Expert Systems with Applications, 2008. **35**(1-2): p. 317-329.

P-033

수면 중 신체 균형의 중요성: flat bed와 transformer bed의 비교

최정림[1], 김민정[1], 박천규[1], 박지은[4], 김정훈[3], 이종민[2*]

경북대학교대학원 의용생체공학과[1]

경북대학교 비선형동역학연구소[2]

경북대학교병원 생명의학연구원[3]

경북대학교 의과대학 영상의학교실[4]

The Importance of Body Balance During Sleep: A Comparison of Flat Bed and Transformer Bed

Jeongrim Choi[1], Minjeong Kim[1], Chunkyu Park[1], Jieun Park[4], Junghun Kim[3], Jongmin Lee[2*]

Department of Biomedical Engineering, Kyungpook National University[1]

Nonlinear Dynamics Research Center, Kyungpook National University[2]

Bio-Medical Research institute, Kyungpook National University Hospital[3]

Department of Radiology, School of Medicine, Kyungpook National University[4]

*jonglee@knu.ac.kr

Abstract

Body imbalance, one of the causes of sleep disorders, causes a problem in which the body cannot be used symmetrically and the balance is broken for various reasons. Although various studies are being conducted to solve the body imbalance that occurs during sleep, most studies are conducted through spring mattresses, and since body pressure varies according to users, there is a limit to balancing body pressure through spring mattresses. In this study, in order to balance the body pressure of each user, the quality of sleep was investigated using a transformer bed considering the body pressure of each user and a flat bed without considering the body pressure, and polysomnography was performed. As a result of polysomnography, the ratio of delta and alpha waves in flat bed sleep was higher in delta and alpha waves, and in theta waves, the ratio of transformer bed sleep was higher than in flat bed sleep. In this study, it was confirmed that the quality of sleep was better when using a transformer bed than a flat bed. As a result, taking your body balance into account during sleep can improve your sleep quality.

1. 연구 배경

수면은 신체가 하루 동안 누적되는 육체적 및 정신적 피로와 에너지를 회복하여 신체 기능을 유지하는 데 필수적이다[1]. 하지만 건강한 수면을 취하지 못하면 불면증, 과다 수면증, 수면성 무호흡증 등과 같은 수면장애를 앓게 된다. 수면장애는 심장 및 폐 질환, 위장관질환을 증가시키고 성장을 둔화시키며 피로 누적으로 교통사고 및 안전사고의 위험을 증대시킨다[2]. 따라서 수면장애를 완화하기 위한 대책이 시급하다.

수면장애의 원인 중 하나인 신체 불균형은 각기 다른 생활 습관, 직업적 이유로 몸을 대칭적으로 사용하지 못하고 균형이 깨지는 현대인들의 고질적인 문제이다. 지속해서 신체 불균형 상태로 수면에 들면 척추, 관절 질환 뿐만 아니라 원인 모를 두통, 스트레스, 수면장애 등을 유발할 수 있다[3]. 따라서 수면 중 신체 균형을 맞추는 것이 중요하다. 하지만 수면에 들어가면 신체 균형에 맞는 자세를 유지하기 어렵기 때문에 수면 중에 발생하는 신체 불균형을 해결하기 위해 다양한 연구들이 진행되었다. Lee 등[4]은 매트리스 유형이 수면의 질에 미치는 영향을 조사하였으며, Jacobson 등[5]은 인체공학적으로 설계된 매트리스가 수면의 질을 향상시킨다는 결과를 보고하기도 하였다. 이처럼 대부분의 연구는 스프링 매트리스를 통해 연구하였다. 하지만 체압은 사용자에 따라 다르게 나타나기 때문에 스프링 매트리스를 통해 체압을 균형적으로 맞추는 데는 한계가 있다.

따라서 본 연구에서는 사용자마다 체압을 균형적으로 맞추어 주기 위해 변형되는 침대를 사용한다. 변형되는 침대를 통해 수면 중 신체 균형을 고려하였을 때와 균형을 고려하지 않았을 때의 수면의 질을 조사하고자 한다. 이를 위해 사용자의 체압을 고려하여 변형되는 Transfer bed와 변형되지 않는 flat bed를 수면 다원 검사를 통해 수면의 질을 비교하였다.

2.연구 방법

2.1 연구 대상

본 연구는 수면장애가 없는 만 19~30세 미만의 건강한 성인 남녀 30명을 대상으로 모집하였다. 건강한 수면을 취하는 사람들을 대상자로 선정하기 위해 수면제와 같은 정신신경계 약물을 복용 중인 경우, 수면장애나 비정상적인 수면 증상이 있는 경우에 해당하는 대상자는 연구에서 제외하였다. 대상자 모집 후 연구대상자에게 연구목적 및 실험 절차를 설명하고 이에 동의한 자에 한해 연구대상자를 확보하였다. 본 연구는 경북대학교 생명윤리심의위원회 승인을 받아 수행되었다(승인번호: 2022-0322).

2.2 수면 다원 검사

신체 균형에 따른 수면의 질을 비교하기 위해 flat bed와 transformer bed를 사용하여 수면 다원 검사를 진행하였다. 수면 환경은 외부로부터 빛과 소음이 차단되고 온도 21℃ 및 습도 45%의 조건으로 일정한 실내에서 진행하였으며, 수면 시간은 비렘NREM)-렘(REM) 수면 주기를 고려하여 120분으로 진행하였다[6,7]. 수면실 입실 후 연구대상자의 뇌파 및 심전도 측정을 위해 해당 기기를 착용하였으며,

수면 환경 방해 요소 및 연구대상자의 불편함 여부 확인 후 검사를 진행하였다. 수면 다원 검사 순서는 flat bed에 대한 수면 검사 진행 후 transformer bed에 대한 수면 검사를 진행하였다. 수면 다원 검사의 전체 프로토콜은 그림 1. 과 같다.

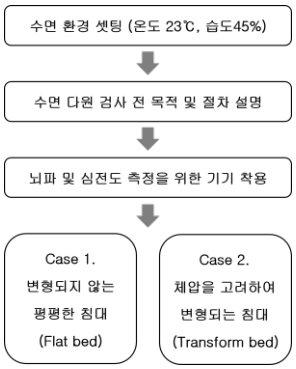


그림 1. 수면 다원 검사 프로토콜

수면 중 연구대상자의 수면 단계 및 수면 상태를 관찰하기 위해 EEG 및 ECG를 측정하였으며, 측정된 데이터를 통해 수면의 질을 평가하였다. 그림 2. 는 EEG 및 ECG 측정 기기를 나타낸다. EEG 측정은 뉴로하모니 S(Neroharmony S, PCDK07-07012)를 사용하였으며, 실시간 뇌파 측정 프로그램인 뉴로스펙을 통해 EEG를 측정하였다. ECG 측정은 Physiolab P400(Physiolab Co., Korea)을 사용하였으며, 실시간 모니터링 프로그램인 iDAQ-400을 통해 ECG를 측정하였다. Transformer bed의 경우 신체 압력을 균형적으로 맞추기 위해 사용자의 체압을 고려하여 침대의 높이 조정 후 수면을 진행하였다.

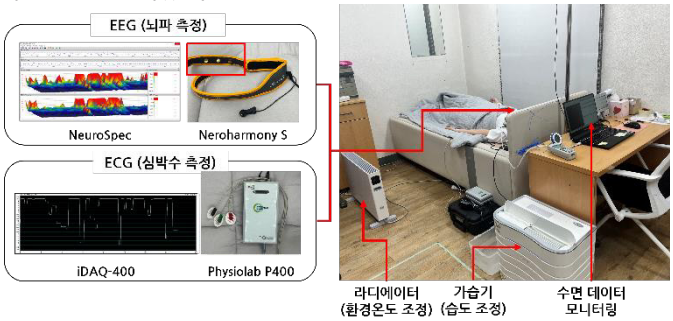


그림 2. 수면 다원 검사 환경

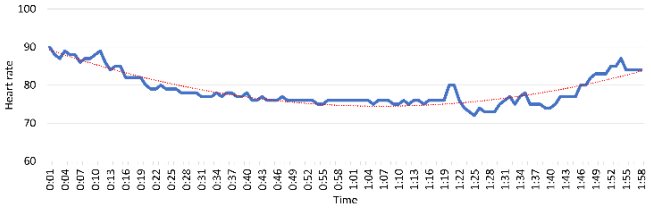
3. 연구 결과

그림 3. 은 수면 다원 검사의 EEG와 ECG 측정 결과를 나타낸다. EEG 결과는 수면 시 발생하는 뇌파의 대역별 평균 비율 값을 나타내며, ECG 결과에서도 평균 심박수 변화를 나타낸다. 델타파에서는 flat bed 수면의 델타파 비율이 높게 나타나는 경우가 많았지만, 델타파 비율 값은 transformer bed 수면에서 더 높게 나타났다. 알파파에서는 flat bed 수면의 알파파 비율이 높게 나타나는 경우가 많았고 알파파 비율 값도 flat bed 수면에서 더 높게 나타났다. 반대로 세타파에서는 flat bed 수면보다 transformer bed 수면의 세타파 비율이 높은 경우가 많았으며, 세타파 비율 값도 transformer bed 수면에서 더 높게 나타났다. 또한, 심박수는 수면이 시작되면서 심박수가 점차 감소하다가 각성 직전에 심박수가 상승하는 경향을 보였으며, flat bed와 transformer bed를 사용하였을 때 연구대상자 모두 이와 같은 동일한 경향을 보였다.

(단위:%, N=30명)

	Flat bed		Transformer bed	
	좌 뇌파	우 뇌파	좌 뇌파	우 뇌파
델타파	45.48	43.64	46.38	44.69
세타파	27.84	28.47	28.39	29.13
알파파	14.45	15.23	13.46	14.08

(a) EEG 결과



(b) ECG 결과

그림 3. 수면 다원 검사 결과

4. 결론

본 연구에서는 수면 시 발생하는 신체의 불균형을 균형적으로 맞춰주기 위해 flat bed와 transformer bed를 통해 수면 중 신체 균형을 고려하지 않았을 때와 신체 균형을 고려하였을 때의 수면의 질을 평가하였다. 본 연구를 통해 바닥으로부터 신체가 받는 압력 분포를 균형적으로 맞추었을 때 수면의 질이 좋게 나타나는 것을 확인하였다. 따라서 수면 중 신체 균형을 맞추어 주면 신체에 가해지는 압력을 분산시킴으로써 수면 효율을 높일 수 있을 것이다.

5. Acknowledgements

본 연구는 2021년도 중소벤처기업부의 기술개발사업 지원에 의한 연구임. (S3064097)

6. 참고 문헌

[1] M. R. Opp. "Sleeping to fuel the immune system: mammalian sleep and resistance to parasites." *BMC evolutionary biology*, Vol 9, No.8, p.1-3, 2009.

[2] E. H. Telzer, A. J. Fuligni, M. D. Lieberman, and A. Galván. "The effects of poor quality sleep on brain function and risk taking in adolescence." *Neuroimage*, Vol 71, p.275-283, 2013.

[3] M. J. Thorpy. "Classification of sleep disorders." *Neurotherapeutics*, Vol 9, No.4, p.687-701, 2012.

[4] H. Lee, and S. Park. "Quantitative effects of mattress types (comfortable vs. uncomfortable) on sleep quality through polysomnography and skin temperature." *International journal of industrial ergonomics*, Vol 36, No.11, p.943-949, 2006.

[5] B. H. Jacobson, H. A. Gemmell, B. M. Hayes, and T. S. Altena. "Effectiveness of a selected bedding system on quality of sleep, low back pain, shoulder pain, and spine stiffness." *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, Vol 25, No.2, p.88-92 2002.

[6] H. G. Kim, and W. S. Seo. "Sleep and Temperature." *Korean Academy of Sleep Medicine*, Vol 23, No.2, p.47-52, 2016

[7] C. K. Yang. "Normal sleep physiology." *Journal of Clinical Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Vol 2, No.1, p.3-14, 2001.

P-034

EMS와 FES를 이용한 보행 기능 회복 보조기기 연구

박천규[1], 김정훈[2], 박지은[3], 최정림[1], 김민정[1], 이종민[4*]

경북대학교대학원 의용생체공학과[1]

경북대학교병원 생명의학연구원[2]

경북대학교 비선형동역학연구소[3]

경북대학교 의과대학 영상의학교실[4]

A study on assistive devices for recovery of gait function using EMS and FES

Chunkyu Park [1], Junghun Kim[2], Jieun Park[3], Jeongrim Choi [1], Minjeong Kim[1], Jongmin Lee[4*]

Department of Biomedical Engineering, Kyungpook National University[1]

Bio-Medical Research institute, Kyungpook National University Hospital[2]

Nonlinear Dynamics Research Center, Kyungpook National University[3]

Department of Radiology, School of Medicine, Kyungpook National University[4*]

*jonglee@knu.ac.kr

Abstract

In the case of musculoskeletal disorders and elderly people, there are many people who have difficulties walking, and the purpose of strengthening and assisting them is to analyze the order and strength of muscles activated in walking by analyzing muscle signals and electrical muscle stimulation therapy (Electric Muscle Stimulation Therapy). It is necessary to deliver complex stimulation to each part using Muscle Stimulation (EMS) technology. In the case of existing EMS products, they are developed and distributed for the general public, not for patients. In particular, they are developed in the form of strengthening physical strength or recovering from muscle pain and products for daily life assistance have not been developed at present. The purpose of this study is to assist the physical limitations of patients with musculoskeletal disorders and elderly people with gait disorders, predict gait through muscle signal measurement, restore gait function through customized muscle stimulation, and develop an electric muscle stimulation device that assists them. To this end, the EMG circuit for muscle signal detection and the FES circuit for muscle stimulation control were reconstructed and integrated into one board.

1. 연구 배경

근골격계 질환자와 고령자의 경우 보행에 있어 어려움을 겪고 있는 사람이 많으며, 이들을 위한 근력 강화 및 보조의 목적을 가지며, 보행에 있어 활성화 되는 근육의 순서와 강도를 근 시그널의 분석 및 전기 근육 자극 요법(Electric Muscle Stimulation, EMS) 기술을 활용하여 각 부위에 복합적으로 자극을 전달할 필요가 있다.[1]-[4]

전기 근육 자극을 이용한 압박 의류 착용 재활 방식은 근력과 근 활성도에 효과적이며, 보행에 있어 하체 근력과 평형성 향상 등 하지 근력 향상에 도움이 되며, 근육의 유연성과 힘의 증가에도 영향을 미치는 것으로 확인되었다.[5]

하지만 기존의 EMS 제품의 경우 환자가 아닌 일반인을 대상으로 개발 및 보급되어 있으며, 특히 신체 근력 강화 또는 근육통 회복을 위한 형태로 개발되어 있으며, 근골격계 질환자나 고령자 및 장애인을 위한 저하된 신체기능 회복을 위한 재활과 일상생활 보조를 위한 제품은 현재 개발되어 있지 않았다.

본 연구에서는 근골격계 질환자와 고령자 등 보행 기능 장애가 있는 사람들의 신체적 한계를 보조하고, 근육 신호 측정을 통한 보행 예측 및 맞춤형 근육 자극을 통한 보행 기능 회복 및 일상 생활 보조를 위한 전기 근육 자극 장치 개발에 목적이 있다.

2.연구 방법

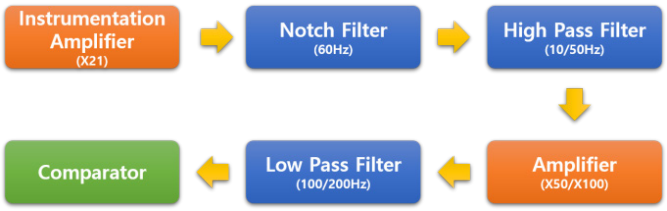


그림 1. 근 시그널 디텍팅을 위한 EMG 회로 순서도

정밀/정확하게 신호를 측정, 증폭하기 위해 두 입력단에서 측정되는 신호의 공통 성분인 간섭 신호를 제거하고 차동 신호는 증폭하는 역할을 할 수 있는 Instrumentation Amplifier를 사용하여 신호를 증폭하여 출력 신호를 만들고 Notch Filter와 High Pass Filter(HPF), Low Pass Filter(LPF)를 사용하여 특정 주파수를 제거하였고, Amlifier(Amp)를 이용하여 신호를 증폭시켰다. 또한 근육 신호를 통해 근육이 움직이는지 확인하기 위해 Comparator를 사용하여 근육 신호가 발생하면 출력이 발생되고, 이를 통해 빠른 근육 신호 발생 여부를 확인할 수 있게 하였다.

전기 근육 자극 제어 장치는 출력 범위를 1~100mA로 하여, 15단계로 제어 가능하도록 설정하고 전기 근육 자극

신호값을 주파수 2Hz, 듀티비 0.2% 설정하고 측정기준(저항 500Ω)으로 최대출력 전류 96mA로 설정하였으며, 근육 부위별로 전기근육자극 세기를 설정 가능하도록 하고, 전체 부위 세기를 조절 가능하도록 출력 시스템 구성하였습니다.

근육 자극을 위한 FES 회로도 구성의 경우 이를 바탕으로 근 시그널 디텍팅을 위한 EMG 회로를 개발하여 제작하였다.

이를 바탕으로 근 시그널 티텍팅을 위한 EMG 기능과 근육 자극을 위한 FES 기능을 하나의 보드로 제작하였다.

3. 연구 결과

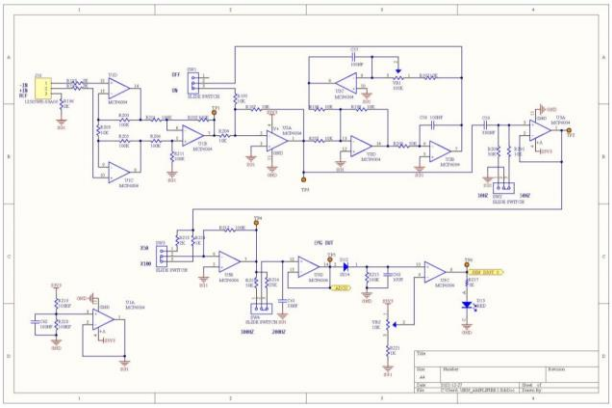


그림 2. 통합 개발 보드의 근육 신호 측정 모듈 회로도

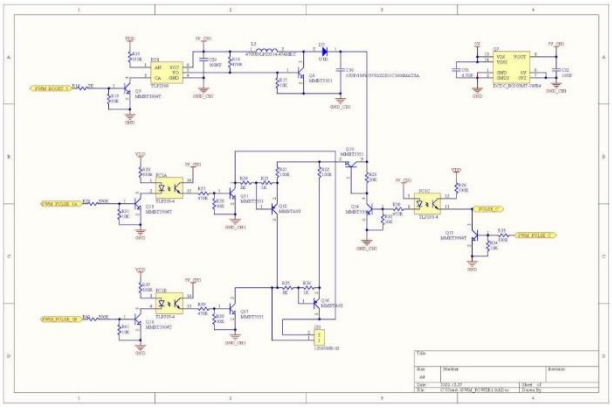


그림 3. 통합 개발 보드의 근육 신호 측정 모듈 회로도

본 연구는 근 시그널 티텍팅과 근육 자극을 위한 EMG/FES 통합 회로를 개발하는데 목적이 있으며 그림 2과 같이 EMG 회로를 구성하고 그림 3와 같이 FES 회로를 구성하여 통합하여 통합 회로 보드를 제작하였다.

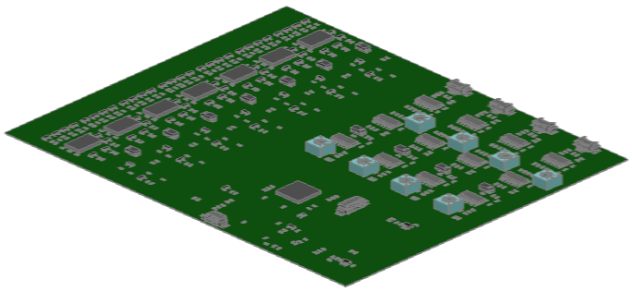


그림 4. 통합 개발 보드의 3D 모델링 모습

이를 통합하여 아트웍을 통해 그림 4와 같이 7개의 커넥터를 통한 전기 자극 체널과 4개의 커넥터를 통한 전기 근육 신호 측정을 할 수 있는 통합 보드를 제작하였다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처) 의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호 : 1711174553, RS-2022-00164617)

5.참고 문헌

[1] 박상균. (2011). 중노년 여성의 하지근력과 보행의 운동학적 변인의 관계. 운동학 학술지, 13(3), 63-71.

[2] Desforges, J. F., & Sudarsky, L. (1990). Current concepts: geriatrics: gait disorders in the elderly. The New England journal of medicine, 322(20), 1441-1446.

[3] Tinetti, M. E., Doucette, J., Claus, E., & Marottoli, R. (1995). Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community. Journal of the American geriatrics society, 43(11), 1214-1221.

[4] Tinetti, M. E., Speechley, M., & Ginter, S. F. (1988). Risk factors for falls among elderly persons living in the community. New England journal of medicine, 319(26), 1701-1707.

[5] Zhang, D., Guan, T. H., Widjaja, F., & Ang, W. T. (2007, April). Functional electrical stimulation in rehabilitation engineering: A survey. In Proceedings of the 1st international convention on Rehabilitation engineering & assistive technology: in conjunction with 1st Tan Tock Seng Hospital Neurorehabilitation Meeting (pp. 221-226).

[6] Ferrante, S., Chia Bejarano, N., Ambrosini, E., Nardone, A., Turcato, A. M., Monticone, M., ... & Pedrocchi, A. (2016). A personalized multi-channel FES controller based on muscle synergies to support gait rehabilitation after stroke. Frontiers in neuroscience, 10, 425.

P-035

가속도계 데이터기반 수면 중 각성 감지 알고리즘 개발

이준석[1,2] , 황한정[1,2*]

고려대학교 전자및정보공학과[1]

고려대학교 인공지능 스마트융합기술 융합전공[2]

Development of an algorithm to detect wakefulness during sleep using accelerometer data

Jun-Seok Lee[1,2], and Han-Jeong Hwang[1,2*]

[1]Dept. of Electronics and Information Engineering, Korea University, Republic of Korea

[2]Interdisciplinary Graduate Program for Artificial Intelligence Smart Convergence Technology, Korea University, Republic of Korea

[*]hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

The objective of this study is to develop an algorithm capable of detecting wakefulness during sleep using only accelerometer data. Accelerometer data were obtained from 3-axis accelerometers attached to the ear while five subjects (three males and two females; 39.4 ± 2.7) were asleep. To detect wakefulness during sleep, we calculated the distance of head movement every second using accelerometer data, and then our proposed algorithm distinguished wakefulness and sleep according to the degree of head movement distance. The accuracy of the proposed algorithm in detecting wakefulness was evaluated by calculating the correlation coefficient between the algorithm outputs and expert-scored wakefulness. The correlation coefficient was 0.63 ± 0.15, demonstrating the feasibility of the proposed algorithm in detecting wakefulness during sleep.

1. 연구 배경

수면은 인체에 필수적인 생리적 활동이며, 수면을 통해 인간은 육체적, 정신적 피로를 회복한다. 그러나, 최근 현대 사회에서는 스트레스, 불규칙한 생활습관 등으로 인해 수면의 질이 저하되고 있다. 수면의 질은 인간의 건강과 밀접한 관련이 있다. 수면 중 잠에서 깨어나는 상태인 각성이 자주 일어날수록 수면의 질은 떨어지게 되고, 이는 여러 질병들을 유발시키게 된다[1]. 따라서 수면의 질을 향상시키기 위해선 수면 상태를 정확하게 모니터링하고, 수면 중 각성을 감지하여 궁극적으로 수면 중 각성이 발생하면 다시 수면 상태로 유도할 필요가 있다.

수면 다원 검사(Polysomnography: PSG)는 수면 중 취득한 뇌파(electroencephalography), 심전도(electrocardiography), 안구전도(electrooculography), 근전도(electromyography)와 같은 다양한 생체 신호를 사용하여 수면 상태를 모니터링하고, 수면 장애를 진단하는 검사이다. PSG는 높은 정확도로 인해 수면 모니터링 및 수면 장애 진단에서 표준 검사로 널리 사용되지만, 몇 가지 한계가 존재한다. 피험자는 뇌파, 심전도, 안구전도와 같은 다양한 생체 신호를 측정하기 위해 많은 센서를 몸에 부착하고 수면을 취해야 한다. 또한 센서를 부착하기 위해 익숙하지 않은 병원환경에서 수면을 취해야 하기 때문에 피험자에게 스트레스나 불안은 유발하고, 이는 검사 결과에 영향을 미칠 수 있다[2]. 이러한 한계들을 극복하기 위해 본 연구에서는 수면 도중 측정한 가속도계 데이터만을 사용하여 수면 중 각성을 감지하는 알고리즘을 개발하고, PSG 결과와 비교하여 성능을 평가하였다.

2.연구 방법

본 연구에서는 5명의 건강한 피험자(남성 3명, 여성 2명; 39.4 ± 2.7)가 수면을 취하는 도중 양쪽 귀에 부착한 3-축 가속도계 센서를 사용하여 가속도계 데이터를 취득하였다. 샘플링율은 10 Hz이고, 무선 장비를 사용하여 수면 중 가속도계 데이터를 실시간으로 측정하였다. 모든 피험자들은 병원에 내원하여 수면을 취했으며, 제안한 알고리즘의 성능을 평가하기 위해 PSG가 동시에 진행되었다. 전문가들은 미국수면의학회(American Academy of Sleep Medicine: AASM)에서 정의한 판독 매뉴얼을 기반으로 측정한 PSG 결과를 판독하고 수면 단계를 평가하였다[3]. 수면 단계는 4단계(wakefulness, REM, light, deep)로 구분되었고, 매 30초마다 평가되었다. 본 연구에서는 수면 도중 각성 상태를 감지하는 것을 목표로 하였기에, 평가된 4개의 단계를 수면(REM, light, deep)과 각성(wakefulness)으로 통합하였다.

측정한 가속도계 데이터를 사용하여 수면 중 각성을 감지하기 위해 우선 매초마다 머리가 움직인 거리를 유클리디안(Euclidean) 거리공식을 사용하여 계산하였다. 만약 머리가 움직인 거리가 30보다 작을 경우, 움직임이 없는 수면 상태로 간주하여 값을 0으로 치환하였다. 만약 30보다 크거나 같을 경우, 거리는 머리가 움직인 정도에 대한 편차를 줄이기 위해 자연로그를 취하여 계산하였다. 계산된 거리는 전문가가 평가한 수면 단계와의 비교를 위해 매 30초마다 모두 더해졌다.

본 연구에서는 수면 중 잠깐의 뒤척임과 같은 단발적인 움직임이 아닌, 강하고 연속적인 움직임이 발생한 시점을 정확히 파악하는 것을 목표로 하였다. 따라서 본 연구에서는 5분의 이동창(moving window)을 적용하고, 이동창 내의 거리들을 모두 더해 강하고 연속적인 움직임에 기반한 각성을 감지하였다. 만약 모두 더한 거리가 20보다 작을 경우, 알고리즘은 최종적으로 수면("0")이라고 라벨링(labeling)하였다. 만약 거리가 20보다 크거나 같은 경우, 알고리즘은 최종적으로 각성("1")이라고 라벨링 하였다(그림 1). 이동창은 30초 간격으로 움직이며 수면과 각성을 라벨링 하여 최종 결과를 도출하였다. 또한 단발적인 움직임을 알고리즘이 고려하지 않았기에 전문가가 평가한 수면 단계 결과 역시 동일한 5분의 이동창을 적용하여 이동창 내의 각성이 두 번 이상 나타날 경우 최종적으로 각성이라고 라벨링 하였고, 한 번 혹은 나타나지 않을 경우 수면이라고 라벨링 하였다. 모든 알고리즘 내의 파라미터는 데이터 특성에 맞춰 경험적으로 판단하여 적용하였다.

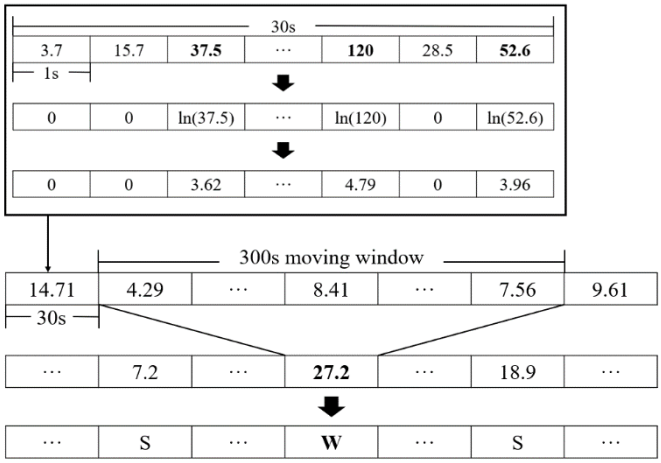


그림 1. 본 연구에서 제안한 알고리즘의 결과 도출 예시 (W: 각성, S: 수면)

본 연구에서는 제안한 알고리즘의 성능을 평가하기위해 알고리즘이 예측한 수면 단계와 전문가가 PSG를 통해 평가한 수면 단계와의 상관관계 분석을 수행하였다. 이때, 수면 단계의 경우 30초마다 0과 1로 라벨링 되었기에 신호 평활화(smoothing)기법 중 하나인 사비츠키-골레이 필터(Savitzky-Golay filter)를 적용시켜 두 수면 단계의 대략적인 각성 시점을 파악하고, 상관관계 분석을 통해 알고리즘의 성능을 평가하였다 [4].

3. 연구 결과

표 1은 본 연구에 참여한 5명의 피험자 정보와 PSG를 통해 도출한 수면 데이터 측정 시간(time in bed: TIB), 측정 시간 중 총 각성 시간(wake time: WT)을 나타낸다. 가속도계 데이터와 PSG 데이터는 5명의 피험자에게서 평균 7.8±0.3시간동안 측정되었으며, 총 측정 시간 중 각성 시간은 평균 1.0±0.6시간이였다. 또한, S1의 경우 수면 중 가장 많은 각성을 보였고, S3의 경우 가장 적은 각성을 보였다.

표 1. 본 실험에 참여한 5명의 피험자 정보 및 총 수면 데이터 측정 시간(TIB), 측정 시간 중 총 각성시간(WT)

Subjects	Sex	Age	TIB [h]	WT [h]
S1	F	35	7.8	1.9
S2	F	42	7.6	0.6
S3	M	40	8.2	0.4
S4	M	39	8.0	0.9
S5	M	41	7.3	1.3
Mean	**3M; 2F**	**39.4±2.7**	**7.8±0.3**	**1.0±0.6**

그림 2는 본 연구에서 제안한 알고리즘이 예측한 수면 단계와 전문가가 평가한 수면 단계 사이의 상관계수를 나타낸다. 5명의 피험자는 평균 0.63±0.15의 상관계수를 보였고, S2가 0.83의 상관계수로 가장 정확한 예측 결과를, S4가 0.45의 상관계수로 가장 부정확한 예측 결과를 보였다.

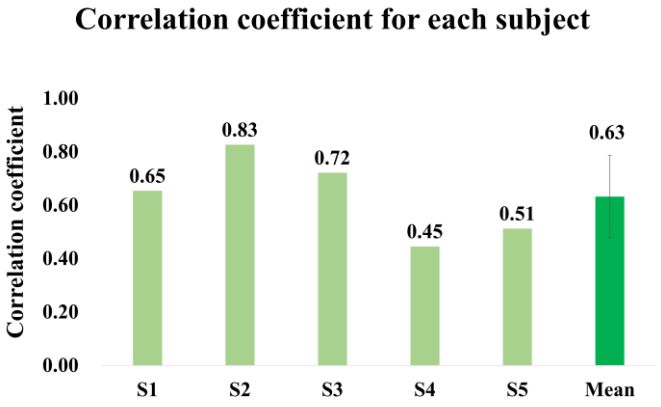


그림 2. 알고리즘이 예측한 수면 단계와 전문가가 평가한 수면 단계 사이의 상관계수

본 연구에서는 수면의 질을 향상시키기 위해 수면 상태를 모니터링하고 수면 중 각성을 감지하고자 하였다. 제안한 알고리즘은 양쪽 귀에서 측정한 가속도계 데이터로부터 머리가 움직인 거리를 계산하였고 연속적인 움직임을 감지하기 위해 이동창을 적용한 뒤 알고리즘의 파라미터에 의해 수면과 각성을 구분하였다 그 결과, PSG와 제안 알고리즘을 이용하여 판별한 수면과 각성 상태의 상관관계가 0.63±0.15로 제안한 알고리즘이 수면 중 각성을 감지할 수 있는 가능성을 확인하였다.

다만, 본 연구에서는 5명의 수면 데이터만을 사용하였고, 알고리즘 내의 파라미터를 경험적으로 설정하였기에 더 많은 데이터를 활용하여 알고리즘의 파라미터를 최적화하고 상관계수 결과를 더욱 향상시킬 필요가 있다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기술평가원(No. 2017-0-00451, 딥러닝을 이용하여 사람의 의도를 인지하는 BCI 기반 뇌인지컴퓨팅 기술 개발) 및 2021년도 정부(과기정통부)의 재원으로 한국연구재단 바이오. 의료기술개발사업(NRF-2021M3E5D2A01019547)의 지원을 받아 수행된 연구임

5.참고 문헌

[1] Nelson, Kathy L., Jean E. Davis, and Cynthia F. Corbett. "Sleep quality: An evolutionary concept analysis." *Nursing forum*. Vol. 57. No. 1. 2022.

[2] van Gilst, Merel M., et al. "Protocol of the SOMNIA project: an observational study to create a neurophysiological database for advanced clinical sleep monitoring." *BMJ open* 9.11. 2019.

[3] R. B. Berry, et al. “The AASM manual for the scoring of sleep and associated events,” Rules, Terminol. Techn. Specifications, Amer. Acad. Sleep Med., Darien, IL, USA, 2012

[4] William H., and Saul A. Teukolsky. "Savitzky-Golay smoothing filters." Computers in Physics 4.6, 1990.

P-036

저사양 VR 에지 디바이스를 위한 안면 근전도 기반 무성 발화 인식 기술

김정환[1], 김현섭[1], 김채윤[2], 곽휘권[3], 이우진[4], 임창환[1, 2, 5*]

한양대학교 융합전자공학과[1]

한양대학교 HY-KIST 바이오융합학과[2]

(주) 한화시스템[3]

국방기술진흥연구소[4]

한양대학교 바이오메디컬공학과[5]

Silent speech recognition using facial electromyogram recorded at zygomatic region for VR/AR edge devices

Chunghwan Kim[1], HyunSub Kim[1], Chaeyoon Kim[2], HwyKuen Kwak[3], WooJin Lee[4], Chang-Hwan Im[1, 2, 5*]

[1]Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

[2]Department of HY-KIST Bio-Convergence, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

[3]Hanwha Systems Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea

[4]KRIT, Jinju, Republic of Korea

[5]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

*ich@hanyang.ac.kr

Abstract

Speech recognition has been considered as an alternative control interface in augmented reality (AR) or virtual reality (VR) environments. However, there are various situations when vocalization is limited. Although silent speech recognition (SSR) can be one of the solutions for these situation, magnetic sensors or optical cameras which are generally used in SSR have multiple limitations such as expensive price and difficulty of use. In this study, we proposed a machine learning based SSR interface using facial electromyogram recorded at zygomatic region only. Our simple but high-performance SSR for VR/AR edge devices could distinguish seven short English words with a high accuracy of 99.285%.

1. 연구 배경

음성인식은 가상 현실(Virtual Reality, VR)과 증강 현실(Augmented Reality, AR) 환경에서 휴대용 컨트롤러를 쥐고 있는 양손을 대신해, 각종 명령과 제어 수단으로 널리 사용되고 있다. 하지만, 발성 기관에 장애를 겪는 등 일부 상황에서는 음성 인식을 사용하기에 어려움이 있다. 무성 발화 인식(Silent Speech Recognition)은 음향 혹은 소리 정보를 사용하지 않고 입술과 혀의 움직임으로부터 사용자가 의도한 단어나 문장을 인식할 수 있는 기술이다. 위와 같은 제한 상황에서는 무성 음성 인식을 하나의 대안 수단으로 활용할 수 있다. 무성 음성 인식에 대한 이전의 연구는 일반적으로 소모 비용이 많이 들고, 실용적으로 사용하기 불편한 자기 센서나 관성측정장치(Inertial Measurement Unit, IMU) 또는 광학 카메라를 사용했다. 이러한 한계점을 해결하기 위해 안면 근전도(facial-Electromyogram, fEMG)에 기반한 무성 음성 인식 인터페이스에 대한 연구가 선행되어 왔다.

하지만, 기존 수행된 fEMG 기반 무성 발화 인식 시스템은 광대부터 턱과 목에 이르기까지 얼굴의 많은 영역에 전극을 배치해 실용성 측면에서의 불편함을 가지고 있다[1]. 본 연구에서는 이러한 단점을 해소하며 AR/VR 기기에 내장이 가능하도록 하기 위해 얼굴의 광대뼈 부위에서 측정한 fEMG만을 이용하는 무성 발화 인식 인터페이스를 제안한다.

VR/AR 머리 착용 디스플레이(Head Mounted Display, HMD)와 같은 에지 디바이스에 사용할 수 있는 경량 알고리즘을 구현하기 위해, 리만 다양체 기반 분류기에 기반해 2단계로 구성된 새로운 예측 알고리즘을 개발했다. 본 연구에서 제안한 시스템은 부피가 크고, 가격대가 높은 센서 없이도 높은 정확도를 달성했으며, 기존의 머리 착용 디스플레이 장치에 접목과 구현이 용이하다.

2.연구 방법

본 연구에서 제안한 방법의 활용 가능성을 확인하기 위해 두 명의 남성 참여자를 모집하여 실험을 진행했다. fEMG 데이터는 머리 착용 디스플레이의 안면부 패드가 얼굴에 닿는 광대뼈 부위에 부착했으며, 양안의 아래에 각 세 개씩 총 여섯 개의 전극을 이용하였다. 전극은 단극식의 활성 전극으로 바이오세미(Biosemi) 사의 ActiveTwo 시스템을 사용하였다.

실험은 두 단계로 구성되었다. 첫 번째 단계에서 참여자들은 서로 다른 모음을 나타내는 여섯 가지의 입술 모양을 지시에 따라 3초 동안 유지했다. 그 후 두 번째 단계에서 참여자들은 제시된 일곱 가지의 영어 단어를 각각 3초 동안 소리 없이 읽었다. 두 단계 모두 각 입술 모양, 단어마다 10번의 시행을 실시했다.

측정된 fEMG 신호는 20-450Hz의 대역 통과 필터와 60Hz의 노치 필터를 이용한 전처리 과정을 거쳤다. 두 필터는 모두 3차 Butterworth 필터로 설계됐다. 이후 필터링된 fEMG 신호를 창 크기가 0.2초, 창 사이의 간격은 0.05초인 슬라이딩 윈도우를 사용하여 분할했다. 그 후 각 창에 대해 리만 다양체 기반 공분산을 계산했다[2].

본 연구에서 제안한 fEMG 기반 무성 음성 인식 알고리즘은 총 두 단계로 이뤄진다. 우선 입력된 단어 신호에 대해 입술 모양 인코딩을 수행하고, 이후 어떤

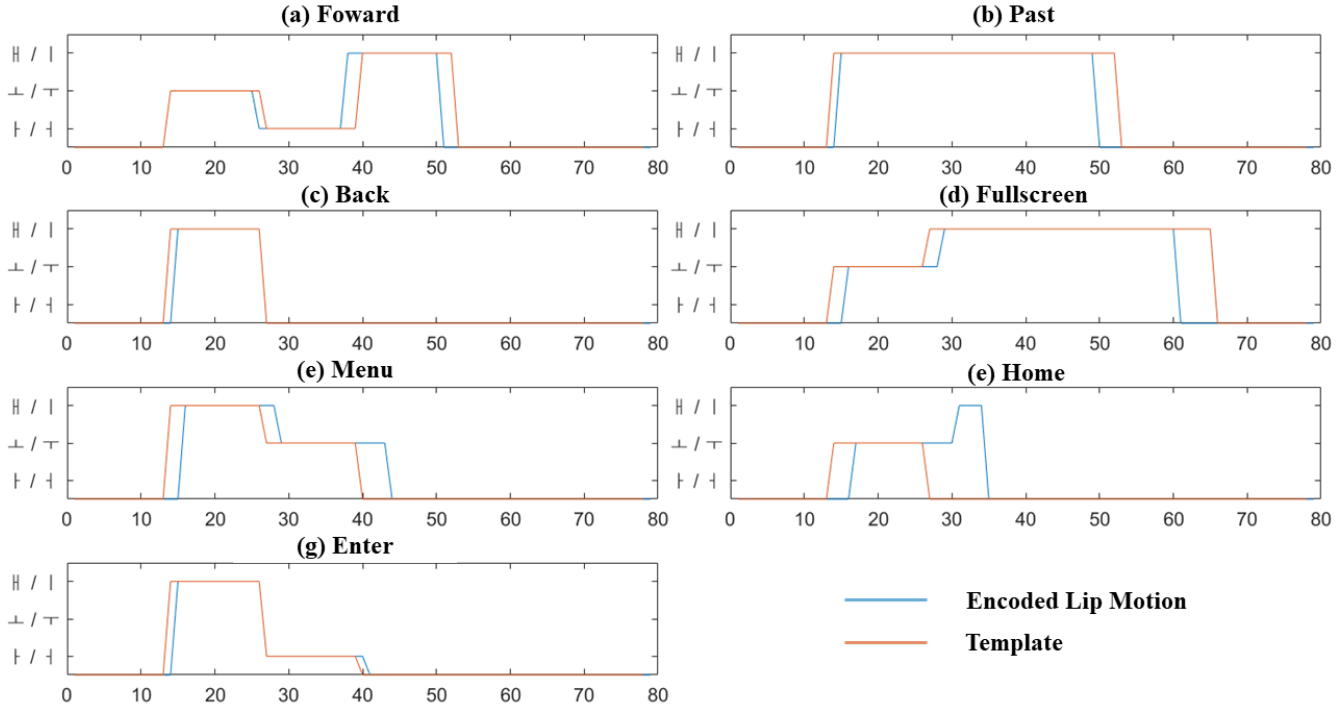


그림 1. 실험 참여자 중 한 명의 입술 모양 인코딩 결과. 파란 선은 실험 참여자가 무성 발화한 단어를 입술 모양 인코딩한 그래프이다. 주황 선은 각 단어에 대해 이상적으로 입술 모양 인코딩이 됐을 때를 가정한 템플릿이다.

단어인지 분류하는 과정을 거친다. 첫 번째 단계에서는 일련의 입술 움직임에서 리만 다양체 기반의 특징을 추출하고, 이미 훈련된 선형판별분석(Linear Discriminant Analysis, LDA) 분류기를 통해 어떤 입술 모양들로 구성되었는지 판별한다. 두 번째 단계에서는 판별된 일련의 입술 모양과 일곱 개 단어에 대한 이상적인 입술 모양 템플릿 사이의 동적 시간 워핑(Dynamic Time Warping, DTW)이 수행됐다. 측정된 DTW 거리는 단어 판별용 LDA 분류기에 특징으로 입력되고, 알고리즘은 최종적으로 어떤 단어를 읽었는지 분류한다.

시스템의 성능은 Subject-dependent 방식(동일한 사람의 입술 움직임 데이터를 기반으로 한 단어 예측)과 Subject-independent 방식(다른 사람의 입술 움직임 데이터를 기반으로 한 단어 예측)으로 평가되었다. 또한 LDA 분류기를 대신하여 서포트 벡터 머신(Support Vector Machine, SVM)를 사용해 성능의 차이를 비교해 보았다.

3. 연구 결과

표 1. 참여자 2명에 대한 무성 발화 인식 성능 비교.

Method	Subject1		Subject2	
	SVM	LDA	SVM	LDA
Subject-dependent	95.714%	98.571%	100%	100%
Subject-independent	97.142%	100%	87.142%	82.857%

입술 모양 인코딩은 두 참여자 모두 잘 수행되었다. 그림 1은 실험 참여자 중 한 명이 각 단어를 무성 발화할 때 측정한 안면 근전도를 이용해 입술 모양을 인코딩한 결과이다. 단어에 대한 분류 성능은 표 1과 같다. 두 참여자에 대해 LDA 분류기가 Subject-dependent 방식으로 99.285%, Subject-independent 방식으로 91.428%의 평균 정확도를 달성했다. SVM 분류기를 사용했을 때는 두 참여자에 대해 Subject-dependent 방식으로 97.857%, Subject-independent 방식으로 92.142%의 평균 정확도를 달성했다. LDA 분류기는 Subject-dependent 방식에서 SVM 분류기보다 더 우수한 성능을 보였으며, Subject-independent 방식에서는 SVM 분류기가 LDA 분류기보다 우수한 성능을 보였다.

4. 결론

본 연구에서는 얼굴의 넓은 영역에 걸쳐 전극을 분포하지 않고, 광대뼈 주변에서만 측정한 fEMG를 사용하여 기계학습 기반 무성 음성 인식의 실현 가능성을 확인했다. 또한 제시한 시스템은 높은 컴퓨팅 성능을 요구하지 않는 알고리즘으로 이루어져, 다양한 AR/VR 디바이스에 탑재될 수 있을 것으로 전망한다. 본 방식에 대한 실현 가능성을 학회에서 공유하기 위해 추가 참여자들과 더 많은 실험을 진행할 예정이다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(방위사업청)의 재원으로 국방기술진흥연구소의 지원을 받아 수행된 연구임. (No.KRIT-CT-21-027, 생체신호분석을 통한 생체인지/운동능력제어기술)

6.참고 문헌

[1] Z. Deng, X. Zhang, X. Chen, X. Chen, X. Chen and E. Yin, "Silent Speech Recognition Based on Surface Electromyography Using a Few Electrode Sites Under the Guidance From High-Density Electrode Arrays," IEEE Trans. on Instrumentation and Measurement, vol. 72, pp. 1-11, 2023.

[2] H. Cha, S. Choi, and C. Im, “Real-time Recognition of Facial Expressions Using Facial Electromyogram Recorded around the Eyes for Interactive Virtual Reality Applications,” IEEE Access, vol. 8, pp. 62065-62075, pp. 1–10, 2020.

P-037

전자구개도의 구현과 rhotic sounds 관찰에 대한 선행연구

우승탁[1], 오다희[2], 하지완[3]
동서울대학교 전자공학과[1]
대구대학교 일반대학원 재활과학과[2]
대구대학교 언어치료학과[3]

Preliminary study concerning a rhotic sound using the suggested electro-palatography

Seong Tak Woo[1*], Da Hee Oh[2] and Ji-wan Ha[3]
[1]Department of Electronic Engineering, Dong Seoul University, Korea
[2]Department of Rehabilitation Science, Graduate School, Daegu University, Korea
[3]Department of Speech Pathology, Daegu University, Korea
[*]stwoo@du.ac.kr

Abstract

Electro-palatography (EPG) has been used as a method for improving articulation in language rehabilitation such as communication disorders and apraxia of speech. In addition, interest is continuously increasing in that it can be applied to second language learning. In the case of the rhotic sounds, misarticulation such as rhotic errors and r-colored vowels are frequently observed even in countries where English is the native language. In general, the rhotic sounds are defined as a post-alveolar approximant. However, speakers whose L1 is Korean may pronounce it as an alveolar lateral approximant. Therefore, in this study, the EPG system was implemented and the improving rhotic error according to the visual feedback of the articulation was observed. Also, formant 3 of stimulus word was analyzed using the Praat program according to front or back pre-rhotic vowels based on a vowel quadrilateral.

1. 연구 배경

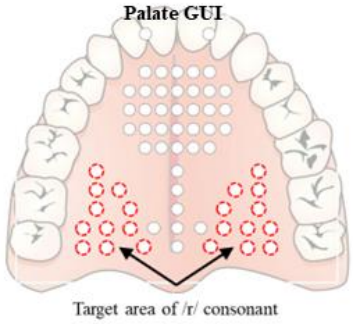
의사소통장애, 마비말장애, 말 실행증 등 언어재활분야에 있어 전자구개도(Electro-palatography, EPG)는 지속적으로 활용되어 왔다. 전자구개도 시스템은 혀의 접촉을 측정하는 기기로써 미국과 유럽 등에서 활발히 사용되고 있지만 국내의 경우 일부 대학연구실에서만 연구용으로 적용되고 있는 실정이다. 최근에는 저항막방식, 압전소자 등을 이용한 다양한 palate sensor의 연구가 지속적으로 이루어지고 있다. 또한, 전자구개도는 언어재활목적 외에도 영어 등 제2외국어 학습에도 적용이 가능하단 점에서 관심이 증가하고 있다. 그 중에서도 /r/음화(rhotic sound)에 있어 영어가 모국어가 아닌 한국인과 같은 화자의 경우, /l/처럼 발음하는 경향이 있으며, 더욱이 영어가 모국어인 국가에서조차 유아기의 rhotic error(r-음화 오류), r-colored vowels (r-음색 모음화)의 어려움과 같은 조음오류가 빈번하게 보고되고 있다[1]. 국제 표준 음성기호 IPA 규격에 의해 /ɹ/(/r/)발음은 후치경음, 방향에 있어 중설음, 방법에 있어 접근음으로 정의되어 후치경 접근음(Post-alveolar Approximant)으로 분류된다. 하지만, 영어가 모국어가 아닌 화자 특히, 한국인의 경우 /ㅣ/발음에 원순성을 더해 발음하기도 한다. 따라서, 본 연구에서는 64개의 골드전극기반의 전자구개도를 구현하고 발화시 조음패턴의 시각적 피드백 제공에 따른 음소 /r/과 /r/자음이 포함된 단어들을 관찰하였다. 그리고 시각적 피드백 제공의 효과를 확인하기 위해 Praat 6.3.09 프로그램을 이용하여 음성 데이터의 Formant 1-3 성분을 분석하였다. 음성신호의 F3-F2의 차이는 vocal track길이와 oral cavity 부피의 변화를 관찰하는데 중요한 지표로써 후치경 접근음으로 발화될 때의 조음패턴과 녹음된 음성 데이터의 F3-F2 차이값을 주안점으로 관찰하였다. 또한, 지시어 단어에서 /r/자음의 위치와 선행하는 모음의 형태에 따라서도 formant 변화를 관찰하여 차이점을 확인하였다.

2.연구 방법

제안한 전자구개도 모듈 사진과 Pseudo-palate센서, PC기반의 biofeedback GUI는 그림 1과 같다. 신호처리모듈내에는 8bit MUX IC와 ESP-32 chip을 이용하여 biofeedback 모니터링부로 데이터 전송을 할 수 있도록 구현하였고, Pseudo-palate는 사용자의 구강구조에 맞게 몰딩하여 구현하고 골드전극이 포함된 f-PCB 필름과 부착하였다. 전극들은 치경, 치경구개 부위에 집중되도록 하고 경구개, 연구개 영역은 상대적으로 낮은 밀도로 배치하였다. 특히, 본 연구에서 집중하는 /r/발음에 따른 조음패턴은 그림 1. (c)와 같이 후치경 접근음에 해당하는 영역을 타겟으로 하여 정확도를 확인하였다.



(a) (b)



(c)

그림 1. (a)구현된 전자구개도 시스템과 (b)pseudo-palate sensor, 그리고 (c) /r/타겟 영역이 포함된 GUI 이미지.

또한, 발화된 음성 데이터의 음향음성학적 특징을 분석하기 위해 Praat 6.3.09 (Boersma & Weenink, 2023)을 이용하여 formant 성분을 관찰하였다. 실험을 위해 신경언어학적 병변이 없는 피험자(38, male)를 대상으로 하였으며, (IRB No. 1040621–201907–HR). 피험자는 구현된 pseudopalate센서를 착용하고 지시어 /r/자음과 /r/자음이 포함된 단어(bird, word)를 10회 반복하여 발화하도록 하였다. 그리고 biofeedback을 제공할 때와 제공하지 않을 때 각각의 조음패턴과 동시에 녹음된 음성 데이터의 F1-F3를 분석하였다. 특히, /r/발음은 F3와 F2 차이를 지표로 보는 경우가 많으며 F3-F2의 차이가 낮을수록 표준 /r/발음과 유사하다고 볼 수 있다.

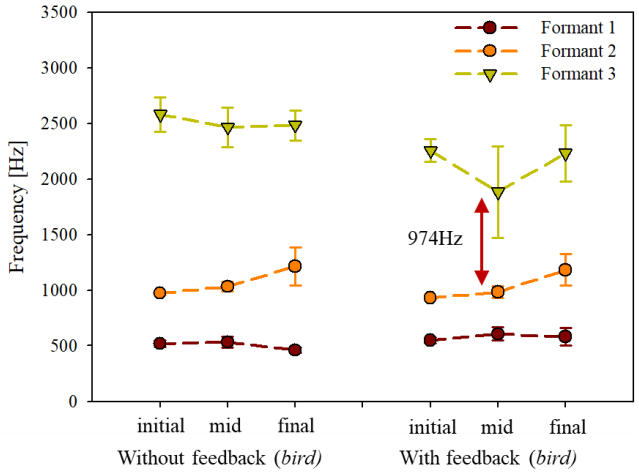
3. 연구 결과

전자구개도의 biofeedback 적용 전·후 /r/자음 패턴에 대한 정확도와 음성데이터의 F3-F2차이는 표1과 같다. Biofeedback을 적용하면서 발화하였을 때 정확도는 약 63.7%까지 증가하였으며, F3-F2의 차이도 1085Hz로 약 330Hz 감소하였다. 이는 기존에 화자가 /r/을 발음할 때 설측 치경 접근음(Lateral alveolar approximant)과 같이 발음하던 것을 구현된 EPG의 biofeedback을 통해 혀가 palate에 접촉하지 않고 후방 치경 접근음으로 발음하려는 노력의 결과임을 확인할 수 있다.

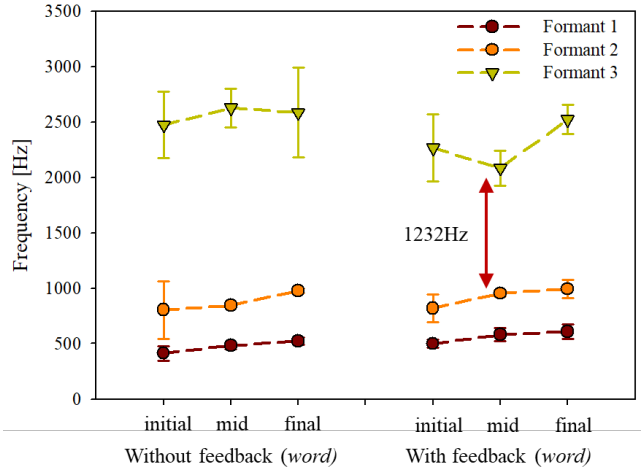
표1. Biofeedback 적용 전·후 조음 패턴의 정확도와F3-F2 변화.

Consonantal / ɹ /	/ ɹ / probe (n / 22)	/ ɹ / probe error (n / 42)	F3-F3 diff.(Hz)
without biofeedback	3/22 (13.6%)	7/42 (16.7%)	1418
with biofeedback	14/22 (63.6%)	0/42 (0.0%)	1085

또한, 그림 2에서와 같이 /r/자음이 중간에 포함된 단어(*bird, word*)를 발화하였을 때도 biofeedback 제공에 따른 F3-F2의 차이가 감소함을 확인할 수 있다. 특히, word를 발화하였을 때 보다 bird에서 formant 3의 감소가 크게 관찰되었는데 이는 모음 사각도(Vowel quadrilateral)를 기준으로 제시어 *bird*는 전설 고모음, *word*는 후설 중모음에 해당하며 혀가 전방에 위치하여 선행한 뒤 /r/자음 발음할 때 vocal track이 연장되는 효과를 가진다고 유추할 수 있다. 이러한 결과는 Chung[2] 등이 보고한 rhotic 단모음과 이중모음에서 선행 전설모음일 때의 formant 3감소가 두드러지게 관찰된 것과 유사한 특성을 보인다.



(a)



(b)

그림 2. Visual-feedback 적용 전·후 (a)*bird*와 (b)*word*단어 발화에 대한 음성 데이터 신호의 Formant 변화

3. 결 론

본 연구에서는 언어재활을 비롯하여 올바른 발음교정에도 적용될 수 있는 프로토 타입의 전자구개도를 구현하였고 개선된 /r/발음을 위해 조음패턴의 시각적 피드백 제공에 따른 차이를 관찰하였다. 실험을 통해 EPG의 피드백효과가 조음패턴의 정확도 증가와 이를 뒷받침하는 또 다른 방법으로써 formant 성분 F3-F2 차이값 감소를 확인하였다. 향후 연구에서는 피험자의 확대와 다양한 조건에서의 지시어 평가를 통해 제안한 전자구개도의 성능을 보완할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2018R1D1A1B0 7051072 and 2022R1A6A3A13068787)

5.참고 문헌

[1] S. E. Boyce, "The articulatory phonetics of /r/ for residual speech errors," *Seminars in Speech and Language*, Vol. 36, No. 4, pp. 257-270, 2015.

[2] H. Chung, and K. E. Pollock, "Acoustic characteristics of adults' rhotic monophthongs and diphthongs," *Communication Sciences & Disorders*, Vol.19, No. 1, pp. 113-119, 2014

P-038

차량 환경 내 모니터링 및 탑승자 생체신호 모니터링 시스템 개발

남상훈*, 최여은, 안혜성, 정수빈, 서보민, 신태민*

연세대학교 의공학과

Development of in-vehicle monitoring and occupant bio-signal monitoring system

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

Every year, the type and number of registered vehicles are increasing according to scientific development and convenience. More than 200,000 traffic accidents occur every year, and while the number of accidents, fatalities and injuries is decreasing, there are still many casualties. In the case of drowsy driving, it is the number one cause of traffic accidents, representing 2.4 times the fatality rate of speeding accidents and 1.7 times the fatality rate of all traffic accidents. In the case of drunk driving traffic accidents, 48 cases a day, and nearly 300 people die every year. In addition, when driving for 90 minutes with more than 70% of the express bus passengers on board, the carbon dioxide concentration in the vehicle showed an average of 3,422ppm and a maximum of 6,765ppm. In addition, when a driver drives for a long time, blood circulation is not original due to a fixed posture, and accordingly, the movement increases proportionally according to fatigue. Currently, autonomous driving has a total of five levels, and currently, driver intervention is essential for level two. When the era of fully autonomous driving arrives, it is difficult to know about emergency situations such as cardiac arrest that occurred inside the vehicle from the outside, and it is difficult to provide first aid when there is no passenger. Therefore, in this study, the in-vehicle environment such as drowsiness and drinking is monitored, and the occupant's bio-signal measurement system is developed.

1. 서론

매년 기술의 발전 및 편의성에 따라 차량의 종류와 등록대수가 증가하고 있다. 증가하고 있는 추세에 비해 사고 건수, 사망자 수, 부상자 수는 줄고 있으나 매년 20만건 이상의 교통사고가 발생하고 있다. 2018'년도 한국도로 공사 고속도로 사고 통계에 따르면 졸음운전의 경우 교통사고 발생원인 1위이며, 과속사고 치사율의 2.4배, 전체 교통사고 치사율의 1.7배를 나타내고 있다. 2020'년도 한국교통안전 공단의 통계에 따르면 음주 운전 교통사고의 경우 하루 48건, 매년 300명 가까이 사망하고 있는 현황이다.

밀폐된 공간에서 2000ppm이상 농도의 지속적으로 흡입하는 경우 머리가 아프며, 심박이 빨라지고 구토 유발을 일으킨다. 5000ppm이상 농도의 이산화탄소를 지속적으로 흡입하는 경우 영구적인 뇌손상 또는 심한 경우 사망까지 이르게 된다. 2021년 한국도로공사 자료에 따르면 고속버스 승차정원의 70% 이상이 탑승한 상태에서 90분간 주행하는 경우 차량 내 이산화탄소 농도는 평균 3,422ppm, 최대 6,765ppm을 기록하였다.

운전자는 오랜시간 운전하는 경우 누적되는 피로감과 비례적으로 혈액순환이 이뤄지지않아 무의식적으로 움직이는 빈도수가 증가하고 있다.

자율주행은 총 5단계로 구성되며, 현재는 2단계로 운전자 개입이 필수적인 자율주행 단계이다. 완전 자율주행 시대에 도래하면 외부에서는 응급상황에 대해 알 수 없으며, 동승자가 없는 경우 응급처치를 시행하기 어렵다.

따라서 본 연구에서는 졸음 및 음주와 같은 차량 내 환경을 모니터링하며 탑승자의 생체신호를 측정하여 응급상황이 알림 또는 권고를 시행하는 통합 모니터링 및 알림 시스템을 개발하였다.

2. 본론

본 연구에서 개발된 차량 내 환경 모니터링 및 탑승자 생체신호 측정 시스템의 전반적인 컨트롤러 및 데이터 측정을 위해 Cortex-M4기반의 STM32F411을 사용하였으며, 이산화탄소센서, 알코올센서, 로드셀, PPG, GSR, BUZZER, LED을 사용하였다. 차량 내 이산화탄소 농도와 알코올 농도를 실시간으로 측정하여, 기준치 이상인 경우 BUZZER와 LED를 통해 권고, 알림 표시하도록 설계하였으며 운전자의 움직임 증가에 따라 피로도 증가로 인지하여 알림을 주도록 설계하였다. PPG를 통해 탑승자의 기본적인 생체신호를 측정하며, GSR을 통해 멀미와 같은 응급상황에 따른 피부전도도의 변화를 측정하였다.

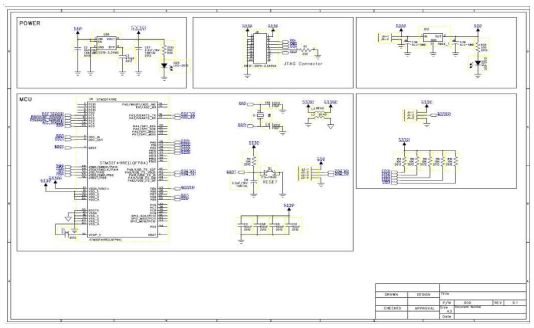


Figure 1. Power 및 MCU, 알림 하드웨어 Scmetic

대부분의 차량의 경우 24V, 12V로 구성되어있으므로, 직접적으로 MCU와 연결할 수 없어 DC-DC Ragulator을 사용하였다. 먼저 12 ~ 24V를 5V로 변환하도록 LM7805을 사용하였으며, 이후에 5V를 3.3V로 변환하도록 MIC5219를

사용, MCU 및 다른 IC들로 전원을 인가하였다. 이 또한 육안으로 전원이 인가됨을 확인하기 위해 LED를 부착하여 DC-DC Ragulator들이 작동 되거나 오류가 발생하는 경우 확인가능하도록 설계하였다. 우측의 LED 5개는 1000ppm 단위로 켜지도록 설계하였다.

MCU 펌웨어를 위해 JTAG 커넥트, 알림을 위한 BUZZER CONNET를 설계하였으며, Cristal, Osillator, Reset 등 MCU 구동을 위한 기본 회로도를 설계하였다.

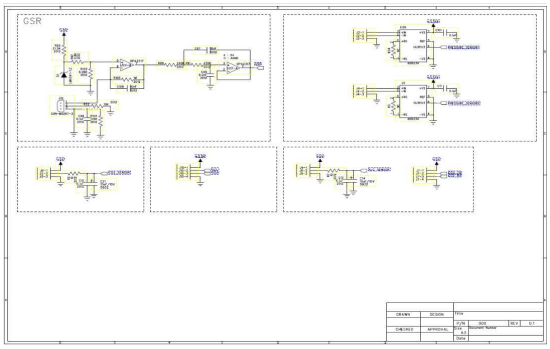


Figure 2. Sensor Schmetic

피부전도도 측정을 위해 GSR회로를 설계하였다. 앞단의 증폭을 통해 생체신호를 증폭하였으며, Zener-Diode를 통해 DC성분을 포함시켜 음전원이 나오지 않도록 설계하였다. 이후 Low-pass filer를 통해 노이즈를 제거하였다.

운전자의 운전시간에 따른 피로도 증가, 이로 인한 움직임 빈도수가 증가하게 되는데 이를 측정하기위 해서 로드셀을 사용하였다. 본 연구에서는 4개의 로드셀을 사용하였으며, 실제 테스트 진행 후 증가시킬 계획이다. 4개의 로드셀을 AD623 차동증폭기를 통해 로드셀간의 차이를 증가시켜 확인하였으며, 좌우 앞뒤로 부착하여 확인하였다. MCU에서는 받은 로드셀 데이터를 적분하여 이전값과의 데이터 비교를 통해 데이터의 크기를 확인하며, 일정 시간마다 몇 번의 데이터 변화가 나타났는지 확인하도록 설계하였다. 이산화탄소센서와 알코올 센서는 하드웨어적으로 RC필터를 통해 기본적인 노이즈 제거를 진행하였으며, 이후 소프트웨어 필터를 통해 2차적인 데이터 처리를 진행하였다.

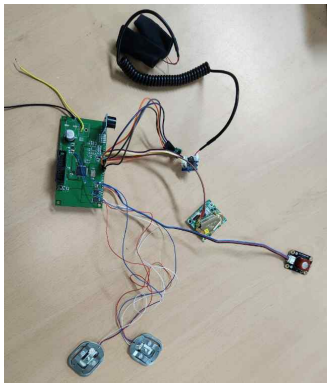


Figure 3. 실제 보드에 센서 연결

실제 개발한 보드는 [Figure 3, 4]와 같으며, 움직임의 경우 자체테스트를 통해 평가하였으며, PPG를 통한 심박측정, 알코올센서, 이산화탄소 센서의 경우 인증된 기기와의 성능평가를 진행하였다.

3. 결론 및 향후 연구 방향

매년 기술의 발전 및 편의성에 따라 차량의 종류와 등록대수가 증가하고 있다. 시간이 지남에 따라 사고 및 사상자의 수는 줄어들고 있지만 매년 20만건 이상의 교통사고가 발생하고 있다. 졸음운전의 경우 교통사고 발생원인 1위이며, 음주 운전 교통사고의 경우 하루 48건, 매년 300명 가까이 사망하고 있는 현황이다. 고속버스 승차정원의 70% 이상이 탑승한 상태에서 90분간 주행하는 경우 차량 내 이산화탄소 농도는 평균 3,422ppm, 최대 6,765ppm을 기록하였으며, 운전자는 오랜시간 운전하는 경우 누적되는 피로감과 비례적으로 혈액순환이 이뤄지지않아 무의식적으로 움직이는 빈도수가 증가하고 있다. 완전 자율주행 시대에 도래하면 외부에서는 응급상황에 대해 알 수 없으며, 동승자가 없는 경우 응급처치를 시행하기 어렵다.

따라서 본 연구에서는 졸음 및 음주와 같은 차량 내 환경을 모니터링하며 탑승자의 생체신호를 측정하여 응급상황이 알림 또는 권고를 시행하는 통합 모니터링 및 알림 시스템을 개발하였다. 차량 내 센서들을 통해 차량 내부를 모니터링함과 동시에 탑승자의 생체신호를 측정하여, 차량을 운행해도 괜찮은지, 탑승자의 상태가 괜찮은지를 모니터링하고 이에 따라 차량 정지, 권고 등으로 알림을 주도록 설계하였다.

추후 실제 차에 부착하여 테스트를 진행해볼 예정이며, 실험 결과에 따라 하드웨어 수정 및 소프트웨어 수정이 필요할 것으로 사료된다. 이후 활용방안으로 앱과 연결하여 보다 편하게 자신의 생체신호 데이터 및 차량 내부를 확인할 수 있고, 이산화탄소 농도 측정 및 알코올 농도 측정을 통해 음주운전 및 졸음 운전사고 예방에 도움이 될 것으로 사료된다.

4. 참고 문헌

[1] 오주택, 이상용, and 김영삼. "정상운전과 피로운전에 따른 차량조정능력 및 PERCLOS 분석."한국도로학회논문집10.4 (2008): 127-138.

[2] 박영미, 김현숙, and 김광기. "음주행태와 음주운전에 관한 관련성 분석."보건교육건강증진학회지23.1 (2006): 45-61.

[3] 주영훈, 김진규, and 나인호. "지능형 졸음 운전 경고 시스템."한국지능시스템학회 논문지18.2 (2008): 223-229.

[4] 김희정, et al. "차량 시뮬레이터 환경에서 탑승자 멀미도에 따른 PPG 와 GSR 비교 실험."한국자동차공학회 추계학술대회 및 전시회(2022): 1326-1326.

[5] 박민재, 김현택, and 박광석. "가상현실환경에서 멀미 측정을 위한 생리신호 분석."한국감성과학회 추계학술대회2002 (2002): 267-268.

[6] Lee, Byeong-Yun. "국내외 자율주행자동차 기술개발 동향과 전망."Information and Communications Magazine33.4 (2016): 10-16.

P-039

발작 모니터링을 위한 웨어러블 밴드 형태의 임베디드 시스템 개발

최여은[1*], 안혜성[1], 정수빈[1], 서보민[1], 남상훈[1], 신태민[1]

연세대학교 의공학과[1]

Development of wearable band type embedded system for seizure monitoring

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

This study is a study on the development of an embedded system in the form of a wearable band for monitoring seizures in patients with seizures. As the number of patients with epilepsy increases with the aging of the population, the number of seizure patients admitted to the hospital has increased, but the number of neurologists is insufficient. In the system developed to measure the seizure state in real time on behalf of insufficient medical staff, EMG signals and acceleration and gyroscope signals were used. It checks the degree of non-ideal muscle contraction through EMG signals, and checks the symptoms of limbs curling inwards when a seizure occurs through acceleration and gyroscope signals. Because you never know when or where a seizure may occur, the patient must wear the system continuously. Therefore, the developed system was manufactured in a wearable form to minimize discomfort for the patient to wear, and uses Bluetooth communication. Through the developed system, it is believed that the golden time for patients with seizures can help immediate emergency treatment and reduce medical accidents due to lack of medical personnel.

1. 연구 배경

발작(seizure)은 급격한 뇌의 비정상적전기활동으로 발생하는 증상이며, 응급실에 방문하는 환자의 약 1~2%는 발작환자이다. 특별한 유발요인 없이 간헐적인 발작이 발생하는 병은 뇌전증이며, 뇌질환환자의 대부분이 다양한 마비증상과 함께 발작을 동반하게 된다.[1][2][3]

뇌전증지속상태(G41)로 인한 입원 환자를 조사해봤을 때 연간 발생률은 2010년 10만명당 2.21명에서 2019년 10만명당 5.33명으로 1년에 1.094배, 10년간 약 2.56배 증가하였다. 뇌전증환자의 증가 원인은 사회적 고령화로 인한 노인 인구의 높은 뇌전증 발병률과 관련이 있을 것으로 보고있으며, 뇌전증환자는 생명을 위협하는 응급질환에 분류되어 즉각적인 진단과 치료를 필요로 한다.[4]

뇌전증환자의 증가율에 따라 신경과 의사에 대한 수요는 많아질 것으로 예측할 수 있다. 하지만 현행 선발 인원을 유지한다면 수요에 공급이 따라가지 못할 가능성이 높을 것으로 보고 있다.[5] 따라서 부족한 의료진을 대신하여 실시간으로 발작을 모니터링 할 수 있는 방법이 필요하다.

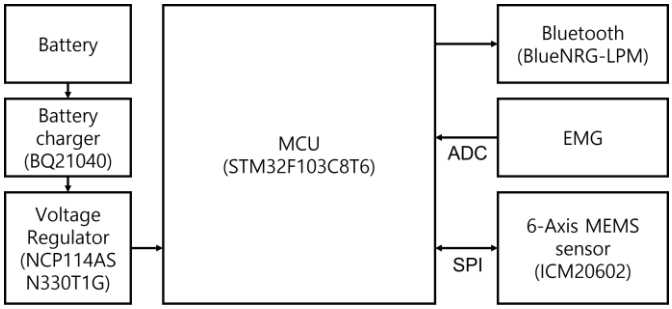
실시간으로 뇌전증환자의 발작을 모니터링하기 위해선 발작이 발생하면서 생체에서 동반되는 신호를 측정해야 하며, 발작 특성상 언제 발생할지 모르기 때문에 측정 시스템을 환자가 일상에서 착용하기에 불편감이 없어야 한다.

따라서 본 연구에선 발작환자의 골든타임을 지킬 수 있는 발작 모니터링을 위한 웨어러블 형태의 임베디드 시스템을 개발하였다.

2.연구 방법

본 연구에선 뇌전증환자의 발작상태를 측정하기 위해 근전도 신호와 가속도 및 각속도 신호를 측정한다. 근전도 신호는 발작이 발생함에 따라 근육이 수축한다는 점을 이용하여 근육에서 발생하는 이상신호를 측정하게 되며, 가속도 및 각속도 신호는 발작이 발생함에 따라 환자의 몸이 안쪽으로 말린다는 점을 이용하여 측정된 근전도 신호가 환자의 생활신호에 의해 측정된 것인지 발작에 의해 측정된 것인지 판단하는 데 사용한다.

개발된 시스템의 하드웨어 모식도는 <그림 1>과 같다.



<그림 1. 개발된 시스템의 하드웨어 모식도>

시스템에서 사용된 MCU(Microcontroller Unit)은 STM32F103C8T6(STMicroelectronics, Switzerland)이며 근전도신호와 가속도 및 각속도 신호의 연산제어를 담당한다. 블루투스 통신을 위한 모듈은 BlueNRG-LPM(STMicroelectronics, Switzerland)로 저에너지(BLE) 무선시스템 온 칩이며 웨어러블 형태의 시스템 개발을 위해 사용하였으며, 전력이 매우 효율적인 통합 무선 송수신기를 탑재하고 있다.

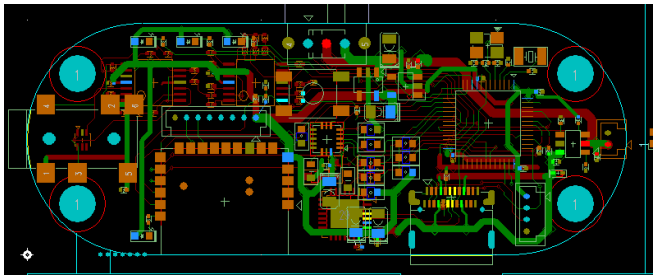
EMG는 OP-amp(Operational amplifier)인 AD8544(ANALOG DEVICES, USA)를 사용하여 ADC(Analog to digital converter)를 통해 측정한다. 10Hz high-pass filter와 60hz notch filter를 설계하여 moving artifact와 power harmonic noise를 제거하였다. 측정된 EMG 신호는 발작이 발생했을 때 측정되는 전압의 Peak 신호를 보고 발작의 유무와, 발작 지속시간을 판단할 수 있다.

가속도 및 각속도 신호는 6-Axis MEMS MotionTracking Device인 ICM20602(TDK InvenSense, USA)를 사용하였다. 가속도 및 각속도신호는 짐벌락 현상을 피하기 위한 쿼터니언 알고리즘을 추가하고 실시간으로 측정하기 위해

400kHz의 성능을 가진 I2C(Inter-Integrated Circuit)모드가 아닌 10MHz로 성능이 더 뛰어난 SPI(Serial Peripheral Interface) 모드를 사용하였다. 센서를 통해 측정된 가속도 및 각속도 신호를 사용하여 환자의 사지가 움직이는 궤적을 추적하여 발작에 의해 사지가 안쪽으로 말려들어가는지 판단할 수 있다.

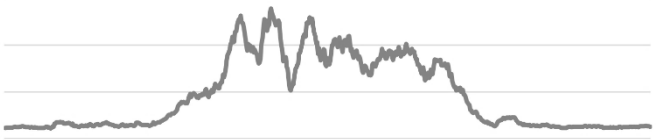
3. 연구 결과

개발된 시스템의 하드웨어 artwork은 <그림 2>와 같다. 시스템을 환자의 팔 또는 다리에 웨어러블 형태로 착용하기 때문에 인체에 불편감을 주지 않도록 둥근 형태로 제작하였다.



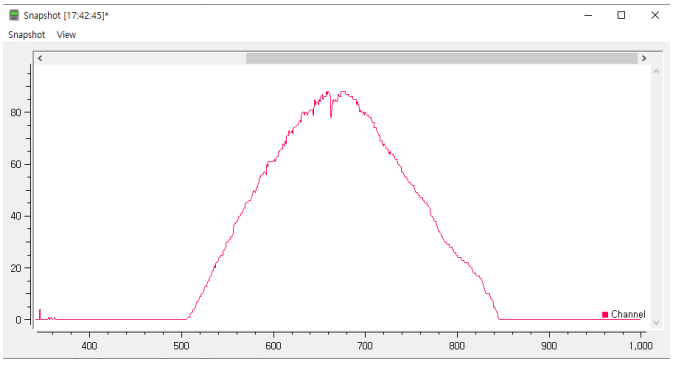
<그림 2. 개발된 시스템의 하드웨어 artwork>

측정된 근전도의 신호는 <그림 3>과 같다. 해당 신호는 발작환자가 아닌 발작 상태를 가정하여 정상인이 팔에 힘을 주고 측정한 신호이다.



<그림 3. 3초간 힘을 주고 측정한 팔 근전도 신호>

가속도 및 각속도 신호를 활용하여 roll(x축을 중심으로 회전)값을 오일러 값으로 변환된 각도를 Qt based software인 HACKADAY.IO의 SerialPlot을 통해 측정하였다. 0도부터 90도까지 회전한 후 다시 90도에서 0도까지 회전하였다.



<그림 4. Roll 0-90도 후 90-0도 값>

본 연구에서 개발된 시스템을 통하여 환자의 발작상태를 실시간으로 모니터링할 수 있고, 이를 통해 뇌전증환자의 발작이 발생했을 때 골든타임을 놓치지 않고 즉각적인 응급처치를 시행할 수 있다. 또한 발작상태에 대한 데이터를 시각화 할 수 있기 때문에 발작에 대한 세기, 지속 시간 등을 확인하여 의료진의 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

추후 연구로는 근전도 신호와 환자 움직임의 궤적을 동시에 모니터링할 수 있는 통합 어플리케이션 UI를 제작하여 병원에서 실적용하기에 적합한 시스템으로 추가개발을 진행하여야 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 중소벤처기업부(과제번호 : G21S330865601)의 지원을 받아 수행하였음

5.참고 문헌

[1] 전재천, et al. "응급실을 방문한 발작의 원인과 결과." *Stroke* 8 (2019): 4-32.

[2] Coleman ER, Moudgal R, Lang K, et al. "Early rehabilitationafter stroke: a narrative review." Current AtherosclerosisReports. 2017;19(12):59.

[3] Heshmatollah A, Mutlu U, Koudstaal PJ, et al. "Cognitive andphysical impairment and the risk of stroke – Aprospective cohort study." Scientific Reports. 2020;10(1):6274.

[4] 김현경, 강성찬, and 이서영. "국내 뇌전증지속상태의 추이: 국민건강보험 데이터를 이용한 역학 연구." *대한신경과학회지* 38.4 (2020): 253-259.

[5] 정상욱, 김경준, 정혜선, 김수경, 김준태, 김중석 and 고임석. (2018). 신경과 의사 공급의 현재와 미래: 우리에겐 신경과의사가 충분히 있는가? - 급성 뇌졸중 치료를 중심으로. 대한신경과학회지, 36(3), 159-164.

P-040

Webcam을 이용한 실시간 rPPG 측정 시스템 개발

안혜성[1*], 정수빈[1], 서보민[1], 남상훈[1], 최여은[1], 신태민[1]

연세대학교 의공학과[1]

Development of real-time rPPG measurement system using Webcam

An Hye Seong[1*], Jung Su Bin[1], Seo Bo Min[1], Nam Sang Hoon[1], Choi Yeo Eun[1], Shin Tae Min[1]

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

*gptjd0708@naver.com

Abstract

The rPPG is a remote photovascular meter that can measure heart rates in a non-contact manner using a camera. The basic principle of rPPG is based on the fact that blood absorbs and reflects light differently depending on the oxygen content. The principle is that when blood vessels distributed on the face expand and contract according to the heartbeat, the amount of light reflected from the skin is detected through the camera to find out the heart rate. Unlike existing heart rate measurement systems, rPPG is contactless and has the advantage of being able to know heart rates remotely. It is expected to be useful in future healthcare fields such as remote patient monitoring and virtual medical and fitness tracking applications.

1. 연구 배경

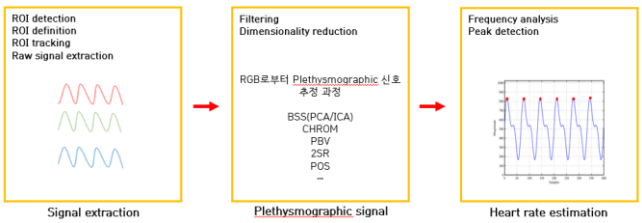
심박수란 단위 시간당 심장박동의 수로 일반적으로 분당 맥의 수(beats per minute, bpm)를 의미한다. 심박수 측정만으로 심혈관의 건강과 같은 의학적 질병을 알 수 없지만, 심박수는 부정맥, 빈맥 및 서맥과 같은 정보를 제공하거나 운동강도와 피트니스 수준의 척도로 사용된다. 즉, 심박수를 통해 확실한 질병을 진단할 수는 없지만 생체적 및 정신적 상태를 반영하는 생리적 신호로 물리적인 상태나 의학적 상태를 검사하기 위한 지표로 사용된다.

현재 심박수를 얻기 위한 기술로는 대표적으로 ECG와 PPG가 존재한다. ECG(Electrocardiogram)는 피부에 부착된 전극을 통해 심장의 전기적 신호를 얻어내어 심박수를 추출하며, PPG(Photoplethysmography)는 심장박동으로 인해 혈관의 용적이 변할 시 광원을 신체에 발광하면 생체조직은 빛의 일부를 반사 및 투과하는 특성이 있어 혈관 용적 변화에 따른 빛의 감광량 변화를 광 센서에서 감지하여 맥박을 측정한다.

이처럼 현존하는 대표적인 두 방식은 신체에 센서를 접촉하여 심박을 얻어내므로 움직임에 있어 제한적이라는 단점이 존재한다. 이러한 문제를 해결하기 위해 비접촉으로 심박수를 측정하는 원거리 광전용적맥파(rPPG; remote PPG)가 고안되었다. rPPG는 심장박동으로 인해 시시각각 변하는 R,G,B 값의 변화를 감지하여 심장의 활동을 추정하는 방식이다. 따라서 본 논문에서는 Webcam을 이용한 실시간 rPPG 측정 시스템을 개발하고자 한다.

2.연구 방법

rPPG의 알고리즘은 C++로 이뤄졌으며, 전체적인 구성도는 그림 1.과 같다.



<그림 1. rPPG 알고리즘 구성도>

먼저 Signal extraction부분이다. rPPG 알고리즘은 사람의 얼굴을 기반으로 하기 때문에 비디오 프레임에서 얼굴의 경계를 결정하기 위해 ROI(Region of interest)감지가 필요하다. 1)ROI detection, 2)ROI definition, 3)ROI tracking, 4)Raw signal extraction 과정이 순차적으로 이뤄지고, 이를 통해 보고자 하는 신호의 Raw signal이 얻어진다. Signal extraction과정에 대해 자세히 설명하면 다음과 같다. 1)ROI detection 부분은 OpenCV 라이브러리에서 제공되는 Viola-Jones 알고리즘을 사용하였다. 이는 일련의 간단한 특징을 사용하여 얼굴을 분류하는 기계 학습 기반 접근법이다. 2) ROI definition은 앞선 과정을 통해 얼굴경계가 탐지되었다면 이제 얼굴의 랜드마크의 포인트를 잡아 얼굴에서의 ROI 영역을 결정하는 과정이다. 얼굴에서 랜드마크 포인트를 사용하여 얼굴 영역을 구분하고 그 중에서 이마를 ROI 영역으로 취득하였다. 3)ROI tracking은 ROI 영역에 포함된 픽셀이 피험자의 움직임으로 인해 변하지 않는 피부영역에 속하는지 확인하는 단계이다. 피험자의 움직임으로 인한 노이즈는 rPPG의 신호에 큰 영향을 미친다. 따라서 실시간으로 rPPG를 출력하고자 할 때, 모든 프레임에 대해 ROI 영역을 감지하는 것은 계산 복잡성으로 인해 최적의 알고리즘을 구성할 수 없으므로, KLT(Kanade-Lucas-Tomasi) 기능 추적기를 사용하여 피험자의 움직임을 기반으로 ROI영역을 업데이트하기 위해 아핀 변환을 추정했다. 4)Raw signal extraction의 과정을 통해 ROI영역의 위치에 따라 비디오 프레임에서 프레임별로 Raw signal이 추출된다.

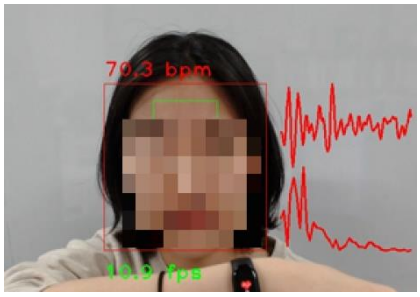
다음으로는 Signal estimation이다. 이 부분은 Raw signal를 우리가 관심있는 신호인 Plethysmographic signal로 filtering하는 부분이다. 1)Filtering, 2)Dimensionality reduction의 과정으로 이뤄진다. 1)Filtering 부분에서는 ROI tacking에도 불구하고 Raw signal에는 피험자의 움직임, 조명변화 및 기타 요인에 따라 달라지는 원치 않는 노이즈가 포함될 수 있는데, 이를 제거하기 위한 일련의 과정이다. 주로 Digital filter, Moving average filter 및 Detrend 과정이 사용되었다. 2)Dimesionality reduction과정은 Raw signal에는 가중 합을 사용하여 Raw signal의 선형 조합으로 표시될 수 있는 1차원 혈량 측정 신호가 포함되어 있다는 가정하에 이뤄진다. 따라서 PCA(Principal

Component Analysis)를 통해 혈량 측정 신호를 추출하였다.

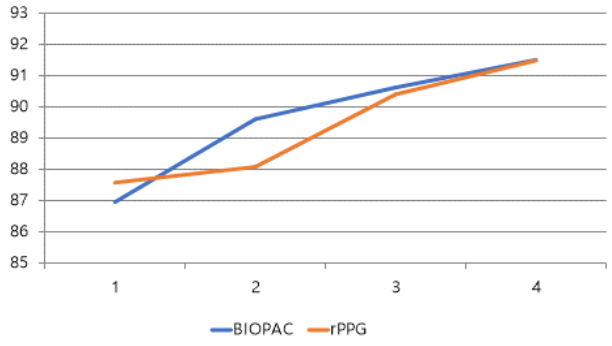
마지막으로는 Heart rate estimation부분이다. 앞선 과정에서 얻어진 Plethysmographic signal을 1)Frequency analysis, 2)Peak detection 과정을 통하여 심박수를 얻어내는 과정이다. 1)Frequency analysis는 앞선 과정을 통해 얻어진 혈량 측정 신호를 주파수 분석을 통해 HR주파수를 추정하는 과정이다. FFT를 사용하여 주파수 영역에서 스펙트럼 전력이 가장 높은 지수에 해당하는 주파수가 HR 주파수 추정치으로 선택된다. 2)Peak detection을 통해 peak간 간격을 통해 심박수를 최종적으로 출력이 가능하다.

3. 연구 결과

rPPG 측정을 위해 logitech사의 StreamCam(Full HD 1080P 60fps)과 Dell사의 노트북으로 시스템을 구성하였다. 시스템 구성 후, rPPG 알고리즘의 성능을 파악하기 위한 실험을 진행하였다. 피험자는 총 8명으로 구성되었으며, 노트북이 설치되어 있는 책상에 앉아 정자세를 유지하도록 하였다. 피험자와 Webcam과의 거리는 50cm가 되도록 하였으며, 피험자는 최대한 Webcam을 응시하도록 하였다. rPPG 값의 정확도를 판단하기 위해 BioPac사의 ECG를 HR의 reference로 삼았다. 15분 동안 실험을 진행했을 때, 정확도는 95%로 나타났으며, 그림 2.와 같이 노트북 모니터상으로 실시간으로 BPM값을 확인할 수 있었다.



<그림 2. 구현된 실시간 모니터링 화면>



<그림 3. rPPG 정확도 실험 결과 그래프>

본 논문에서 개발한 Webcam을 이용한 실시간 rPPG 측정 시스템을 통해 별다른 센서를 사용하지 않고 심박수를 실시간으로 측정할 수 있음을 보여주었다. 또한 이 시스템을 통해 비접촉식으로 시공간적 제약없이 심박수를 측정할 수 있다는 점에서 앞으로의 헬스케어 분야에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

하지만 rPPG 측정시스템은 빛을 기반으로 동작되므로 빛에 대해 가장 큰 영향을 받는다. 이를 해결하기 위해서 먼저 하드웨어적 요소인 카메라나 컴퓨터의 사양을 rPPG 실시간 측정에 가장 최적인 시스템으로 구성하기 위해 여러 모델들을 서로 비교, 분석하여 재구성할 계획이다. 소프트웨어적으로는 rPPG에 사용되는 딥러닝 모델을 제외하고 다른 딥러닝 모델을 사용하여 정확도가 더 나은 모델로 수정할 계획이며, 최적의 심박수에 가장 근사한 신호를 추출하기 위해 혈량 측정 신호를 추출하기 위한 알고리즘 부분을 보완할 예정이다. 또한 움직임이나 빛에 따른 노이즈를 제거하는 디지털 필터부분을 환경변수에 맞게끔 구성해 볼 예정이다.

4.참고 문헌

[1] Rouast, P.V., Adam, M.T.P., Chiong, R. et al, "Remote heart rate measurement using low-cost RGB face video: a technical literature review.", Front. Comput. Sci. 12, 858–872 (2018).

[2] X. Chen, J. Cheng, R. Song, Y. Liu, R. Ward, and Z. J. Wang, "Video-Based Heart Rate Measurement: Recent Advances and Future Prospects," IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, Vol. 68, No. 10, pp. 3600-3615, 2019.

[3] W. Wang, A.C. den Brinker, S. Stuijk, and G. de Haan, "Algorithmic Principles of Remote PPG," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 64, No. 7, pp. 1479-1491, 2017

[4] W. Wang, S. Stuijk, and G. de Haan, "A Novel Algorithm for Remote Photoplethysmography:v Spatial Subspace Rotation," IEEE Transactions Biomedical Engineering, Vol. 63, No. 9, pp. 1974-1984, 2016

P-041

Adaptive Threshold Method를 적용한 근전도 실시간 모니터링 및 피크 감지 시스템 개발

정수빈[1*], 서보민[1], 남상훈[1], 최여은[1], 안혜성[1], 신태민[1]
연세대학교 의공학과[1]

Development of Real-Time Monitoring and Peak Detection System for Electromyography Using Adaptive Threshold Method

Subin Jung[1]*, Bomin Seo, Sanghoon Nam, Yeoeun Choi, Hyeseong An, Taemin Shin
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
*integerbin@naver.com

Abstract

Electromyogram (EMG) signals have been used in the clinical field as an indicator to identify neurodegenerative diseases that affect motor function, such as Parkinson's disease and stroke. In addition, it can be used in the field of rehabilitation by monitoring the activity of muscles during actual activities to evaluate the degree of improvement in athletic ability. In this paper, the sEMG method, a non-invasive method, was used as a method of measuring electromyography. This method does not require medical staff supervision and can easily measure the signal, but there is a disadvantage that the quality of the signal is poor. Therefore, in this paper, we developed an electromyogram measurement system that can detect the peaks of muscle signals in the upper and lower extremities by appropriately designing hardware and applying various filters and algorithms in consideration of noise factors affecting sEMG signals.

1. 연구 배경

근전도(EMG) 신호는 근육 섬유 활성화 과정에서 근육 세포가 순차적으로 자극되어 발생하는 MUAP(Motor Unit Action Potential)로 인해 생성된다. EMG 신호를 통해 임상 분야에서는 파킨슨병 및 뇌졸중과 같이 운동 기능에 영향을 미치는 신경퇴행성 질환을 식별하기 위한 지표로서 사용되어 왔다. 또한 신체 활동 중 근육의 활동을 모니터링하여 운동 능력 향상 정도를 평가하고 이를 이용하여 재활 분야에서도 활용될 수 있었다.

EMG 측정 방법으로는 측정 근육 위의 피부 표면에 전도성 전극을 배치하여 신호를 검출하는 sEMG 방법과 근육 안쪽에 바늘이나 와이어를 삽입하여 측정하는 방법인 iEMG 방법이 존재한다. iEMG 방법은 개별적인 근육 조직의 신호를 검출할 수 있어 더 높은 정확도와 주파수 및 전압 범위를 가진다는 장점이 존재하지만 침습적인 측정 방법이므로 피험자에게 악영향을 끼칠 수 있고 의료진이 필요한 상황에서 측정되어야 한다는 한계점이 존재한다. sEMG 방법은 비침습적인 방식을 사용하므로 의료진의 감독이 필요하지 않고 쉽게 신호를 측정할 수 있지만 신호의 진폭이 낮고 노이즈에 취약하여 신호 품질이 떨어진다는 단점이 존재한다.

따라서 본 논문에서는 sEMG 신호에 영향을 미치는 노이즈 요소를 고려하여 하드웨어를 적절히 설계하여 상지 및 하지의 근육 신호를 측정할 수 있고 필터와 알고리즘을 거쳐 신호의 피크를 감지할 수 있는 시스템을 개발하였다.

2.연구 방법

sEMG 신호의 크기는 최소 50uV에서 최대 30mV의 범위를 가지고 주파수 성분은 0~500hz 범위를 가지며 주요 성분은 50~150hz 성분으로 구성되어 있다. Half-cell potential로 인해 약 300mV 정도의 DC 오프셋이 존재하고 60hz의 power supply 노이즈와 동잡음 노이즈 또한 존재한다. 노이즈 요소가 많고 신호의 크기가 작은 특성을 반영하여 증폭기의 입력단을 높은 임피던스로, 출력단을 낮은 임피던스를 가지게끔 설계해야 한다. 피험자로부터의 누설전류로 인한 ESD(Electrostatic Discharge)를 방지하기 위해 입력단에 접지 isolation을 회로에 추가해야 하고 전극 모양, 크기, 전극 간의 거리, 근육 특성 등의 영향을 고려하여 하드웨어를 설계해야 한다.

미약한 신호를 가지는 생체 신호를 측정하기 위해 주로 계측용 증폭기를 사용하여 높은 SNR을 가지는 신호를 얻어낼 수 있지만 계측용 증폭기는 비용이 비싸다는 단점이 존재한다. 본 논문에서는 4채널 opamp AD8544(Analog Devices, USA)만을 사용하여 근전도 측정 회로를 구상하였다.

또한 ESD 보호를 위해 Transient Voltage Suppressor (TVS) 다이오드 TPD4E1B06(Texas Instruments, USA)를 추가하였다.

회로도는 증폭단과 필터링 부분으로 구성되며 필터링 부분으로는 동잡음 노이즈를 제거하기 위한 2-order 10hz high pass filter[1]와 전력선 노이즈를 제거하기 위한 60h notch filter로 구성되었다. 최종 출력은 적분기를 거쳐 나온다.

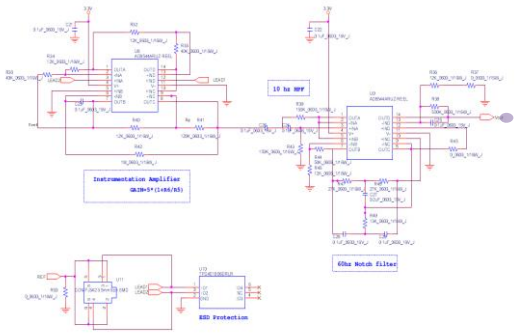


그림 1. (a) 근전도 측정 회로도

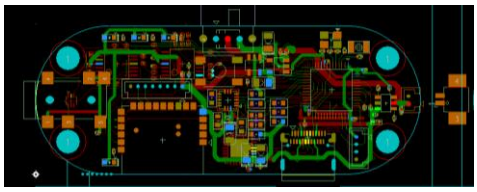


그림 1. (b) 실제 하드웨어 모습

회로의 최종 출력은 MCU STM32F103C8T6ST(Microelectronics, Switzerland) ADC 포트에 연결되고 PC 통신을 통해 근전도 신호의 값을 실시간으로 받을 수 있다.

근전도 신호의 peak를 감지하기 위해 Adaptive Threshold Detection 알고리즘을 사용하였다. 이 방법은 threshold 값이 계속해서 변화하는 것을 고려한 방법으로, 노이즈가 존재하는 신호에서 신호의 피크를 감지하는 데 유용하며 소프트웨어에서 쉽게 구현이 가능하다. 데이터 값의 통계 값을 기반으로 실시간으로 피드백 되어지는 adaptive threshold 값과 비교하여 신호의 peak를 감지할 수 있다.

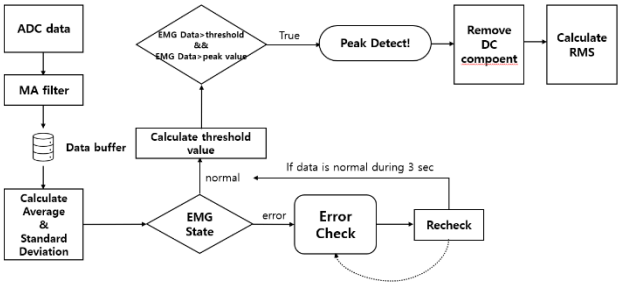


그림 2. 근전도 신호 처리 알고리즘

Peak가 감지되면 그때의 data window의 DC성분을 제거하고 RMS 값을 계산하여 근육 수축 정도를 정량적으로 표현할 수 있다.

3. 연구 결과



그림 3. (a) 상지 측정 결과

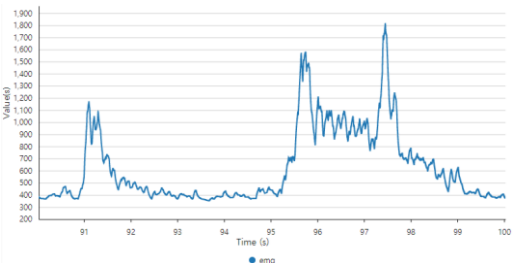


그림 3. (b) 하지 측정 결과

상지의 전극 부착 위치는 brachioradialis 부위에 전극 2개를 부착하였고 나머지 1개의 전극을 reference로 설정하였다. 하지의 전극 부착 위치는 무릎 위의 vastus medialis 부위에 전극 2개를 부착하였고 1개의 전극을 reference로 설정하였다. 이 때 reference를 제외한 전극 2개의 거리는 2cm를 넘지 않도록 하였다.

파형 관찰 결과 피험자가 힘을 줬을 때 신호의 파형이 왜곡되지 않고 peak가 잘 유지되는 모습을 확인할 수 있었다.

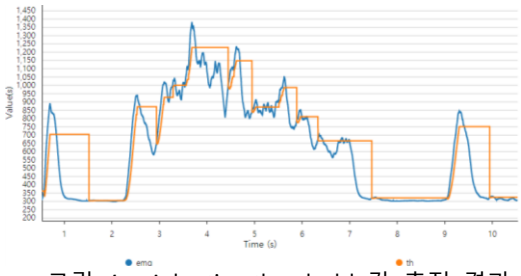


그림 4. Adaptive threshold 값 추적 결과

그림 4의 파란색 그래프는 근전도 신호를 나타내고 주황색 그래프는 threshold 추적값을 나타낸다. 신호의 threshold 값이 지속적으로 변화하는 상황에서 신호의 피크를 잘 감지하는 모습을 확인할 수 있었다.

따라서 본 논문에서 개발한 근전도 신호 측정 시스템을 통해 운동 장애 질환의 질단 및 치료에 기여할 수 있고 재활 분야에서 평가의 지표로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 중소벤처기업부(과제번호 : G21S330865601)의 지원을 받아 수행하였음

5.참고 문헌

[1] De Luca CJ, Gilmore LD, Kuznetsov M, Roy SH. Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination. J Biomech. 2010 May 28;43(8):1573-9.

[2] Gao, S., Gong, J., Chen, B., Zhang, B., Luo, F., Yerabakan, M.O., Pan, Y. and Hu, B. (2022), Use of Advanced Materials and Artificial Intelligence in Electromyography Signal Detection and Interpretation. Adv. Intell. Syst., 4: 2200063.

[3] Amanpreet Kaur, Ravinder Agarwal & Amod Kumar (2018) Adaptive threshold method for peak detection of surface electromyography signal from around shoulder muscles, Journal of Applied Statistics, 45:4, 714-726,

[4] Mozhanova, Marzhan T. Design of a High–resolution Surface Electromyogram (emg) Conditioning Circuit. : Worcester Polytechnic Institute, 2012

P-042

Rat에서 장기간의 고염도 식이를 이용한 고혈압 모델링에 관한 연구

김유경[1,2*], 오창화[1,2], 홍성준[1], 김태경[1,2], 손영민[1,2,3]

삼성서울병원 의공학연구센터[1]

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과[2]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과[3]

Long-term High Salt Diet Causes Hypertension in Sprague-Dawley Rats

Yu-Gyeong Kim[1,2*], Changhwa Oh[1,2], Sung Jun Hong[1], Taekyung Kim[1,2], Young-Min Shon[1,2,3]

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 Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

*yugyeong.kim@sbri.co.kr

Abstract

Hypertension is the most common chronic disease and causes high morbidity and mortality. Drugs such as diuretics and calcium channel blockers are used to treat hypertension, but these drugs show side effects such as pancreatitis, vasculitis, and headache when taken for a long time, and it is difficult to expect long-term effects because they temporarily lower blood pressure, so a new treatment system is needed. Among the causes of hypertension, some of studies have reported that high salt intake is related to hypertension by causing various genetic mutations, sodium channel polymorphisms, and renal-related proteins. In this study, we used 10-week-old Sprague Dawley (SD) rats and fed a high-salt diet of 4% NaCl for 12 weeks. To validation of the hypertension SD rats models, we acquired the blood pressure at the rat tail, using noninvasive hypertension device (CODA High Throughput system, Kent Scientific) three times a week. In addition, we determined a systolic blood pressure of 160 mmHg or higher as a model for hypertension. The results showed a blood pressure of 167.89 mmHg at 12 weeks, suggesting that long-term high salt intake can induce hypertension in rodents. Through this result, we intend to build a neural reset system that restores neural homeostasis, integrating a fully autonomous neural control algorithm that establishes the mechanism of occurrence of neurogenic hypertension and alleviates symptoms, and an implantable neurostimulating electronic medical device.

1. 연구 배경

환경적 요인과 유전적 요인이 복합적으로 작용하여 발생하는 고혈압은 세계에서 가장 흔한 만성 질환으로 심장 질환, 뇌졸중의 위험 요소이며 높은 발병률과 사망률을 유발한다. 오랫동안 고혈압이 지속되면 이로 인하여 심장 비대와 더불어 심장 부전이 초래되고 신장기능장애, 뇌경색, 관상동맥경화증 등 여러 가지 합병증이 초래되어 생명에 위험을 일으킨다.

고혈압의 치료를 위해 식습관의 변화, 규칙적인 운동, 스트레스 감소, 약물 사용 등 다양한 방법들이 제안되었으며, 이뇨제, 칼슘채널 차단제, 말초 아드레날린 억제제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제와 같은 약물이 일반적으로 사용된다. 이러한 약물들은 장기간 사용 시 췌장염, 혈관염, 골수장애, 심장부전, 혈관확장으로 인한 두통, 설사 등의 부작용을 보이고, 일시적인 혈압을 낮추기 때문에 장기적인 효과를 기대하긴 어려워 새로운 치료체계의 필요성이 대두되었다.

고혈압의 정확한 원인은 알려져 있지 않지만 고령, 비만, 높은 염분 섭취 등이 위험 요소로 알려져 있다. 특히 장기간의 높은 염분 섭취는 정상 혈압의 돼지, 개코원숭이, 아프리카 초록원숭이, 침팬지의 혈압을 증가시켰다. 높은 염분 섭취와 고혈압의 메커니즘은 아직 명확하지는 않지만 다양한 유전적 돌연변이와 나트륨 채널의 다형성 및 신장의 관련 단백질이 나트륨 대사 및 염분 조절 장애를 초래하여 고혈압과 관련이 있음을 나타내는 연구 결과들이 보고되었다.

위에서 언급한 연구 결과를 바탕으로 우리는 장기간의 높은 염분 섭취가 정상 혈압의 Sprauge Dawley 계통의 rat의 고혈압을 유발할 수 있다는 가설을 세우고, 12주간의 높은 염분의 식이로 인한 고혈압 모델링을 확인하고자 한다.

2. 연구 방법

동물실험과 관련된 모든 절차는 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 동물실험윤리위원회의 승인을 받아 진행되었다. (승인번호 : 20220907001)

모든 실험은 9주령의 수컷 Sprague Dawley 계통의 rat (420 ~ 450 g)을 ㈜오리엔트로부터 구입하여 1주간의 동물실의 사육환경에 적응 후 실험에 이용하였다. 고혈압 질환 모델을 만들기 위해 Control 그룹 (n=4)에는 0.5 %

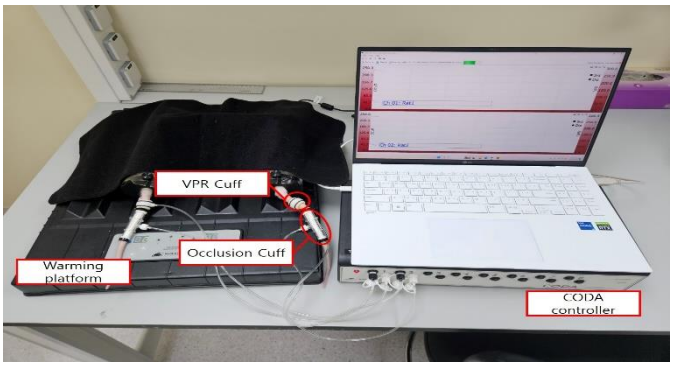


그림 1. 혈압 측정 장비 및 측정 사진

NaCl의 일반 사료를, 4% NaCl 그룹 (n=10)은 4% NaCl의 높은 염도 사료를 12주간 제공하였으며 매주 1회 body weight를 측정하였다.

고혈압 모델 성공 여부를 평가하기 위해 꼬리 정맥을 이용해 혈압을 비침습적으로 측정하는 장비인 "CODA High Throughput system (Kent Scientific)"을 이용하여 측정하였다. 스트레스로 인한 혈압 변화를 최소화하기 위해 실험 5일 전부터 holder에 대한 rat의 training을 진행하였으며, 같은 사람이 같은 환경에서 하루동안 동시에 모든 측정을 수행하였다. 실험 전에는 holder를 warming platform에 위치시켜 최소 5분 이상 rat을 holder 안에서 순화시키는 시간을 가졌다. Occlusion cuff를 rat의 꼬리 안쪽 부분까지 위치시키고, VPR cuff를 occlusion cuff 2 mm 이내의 위치에 고정시키고, rat의 체온이 32 ~ 33℃가 될 때까지 대기 후, 혈압 측정을 시작하였다. 수축기혈압 (Systolic Blood Pressure, SBP)을 매주 3회씩 총 30 ~ 45 회 측정하여 평균값을 계산하였다. 평균 SBP가 160 mmHg 이상을 고혈압 모델로 결정하였다.

3. 연구 결과

본 연구를 통해 장기간의 높은 염분 섭취는 rat에서 고혈압을 유발함을 확인하였다.

460 ~ 520 g 정도의 10주령 수컷 rat을 12주간 0.5% NaCl의 일반사료와, 4% NaCl가 포함된 높은 염분의 사료를 그룹 별로 각각 공급하면서 꼬리 정맥을 이용한 비침습적인 방법으로 매주 수축기혈압 (Systolic Blood Pressure, SBP)을 측정한 결과, 1주차 때부터 Control 그룹과 4% NaCl 그룹의 혈압이 각각 86.21 mmHg, 116.15 mmHg로 유의한 차이가 났으며, 1 ~ 3주, 4 ~ 6주, 7 ~ 9주, 10 ~ 12주차로 그룹화하여 one-way ANOVA를 통한 분석을 했을 때, 4 ~ 6주와 7 ~ 9주를 제외하고 모두 유의성을 나타냈으며, 주차 별로 4% NaCl 섭취 그룹과 Control 그룹을 t-test를 통해 분석을 했을 때, 모두 유의성을 나타내며 두 그룹간 SBP의 큰 차이를 보여주었다.

꾸준히 12주동안 유의한 증가를 보이며, 12주차에는 최대 혈압 수치가 167.89 mmHg로 고혈압 모델로 되었음을 확인하였다.

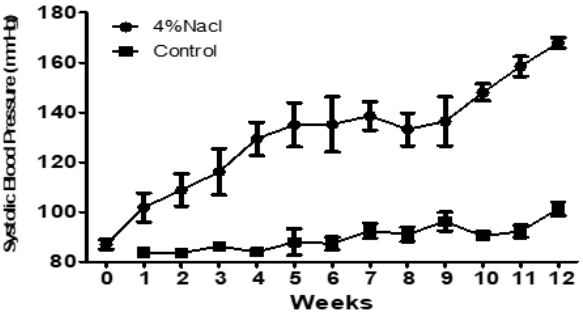


그림 4. 12주간의 Systolic Blood Pressure (mmHg)

이러한 발견은 장기간의 높은 염분의 섭취가 설치류 동물에서 고혈압을 유발할 수 있고, 관련 메커니즘에 대한 연구로 이어질 수 있을 것이라 기대한다.

이 결과를 통해 추후 신경생리학 기반 난치성 만성질환 중 하나인 신경성 고혈압의 발생 기전을 확립하고, 증상을 완화시키는 완전 자율형 신경제어 알고리즘과 이식형 신경자극 전자의료기기가 통합된 신경 항상성 복원 뉴럴리셋 시스템을 구축하고자 한다.

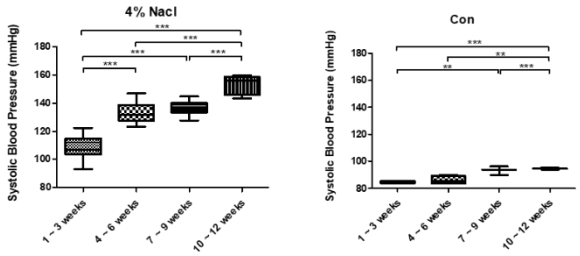


그림 2. 각 그룹별 주차에 따른 SBP 변화 비교

(*p≤0.05, **p≤0.01, ***p≤0.001, ****p≤0.0001)

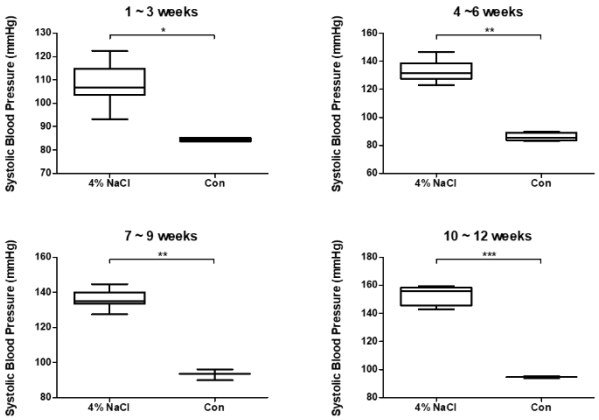


그림 3. 각 주차별 그룹에 따른 SBP 비교

(*p≤0.05, **p≤0.01, ***p≤0.001, ****p≤0.0001)

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.2022M3C1A3081294).

이 성과는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HR21C0885).

5. 참고 문헌

[1] Gu JW, Bailey AP, Tan W, Shparago M, Young E. "Long-term high salt diet causes hypertension and decreases renal expression of vascular endothelial growth factor in sprague-dawley rats." *Journal of the American Society of Hypertension*, Vol 2, No. 4, p.275-285, 2008

[2] Dobrian AD, Schriver SD, Lynch T, Prewitt RL. "Effect of salt on hypertension and oxidative stress in a rat model of diet-induced obesity." *American journal of physiology. Renal physiology,* Vol.285, No.4,2003

[3] Hallbäck M, Weiss L. "Mechanisms of spontaneous hypertension in rats." *The Medical clinics of North America,* Vol. 64, No.3, p.593-609

ECG, PPG를 이용한 혈압 추정

박재성*, 피진우*, 손호선**, 김경아*
충북대학교 의과대학 의공학교실*, 충북대학교 의학연구소**

Estimation of blood pressure using ECG and PPG

Jae Sung Park*, Jin Woo Pi*, Ho Sun Shon**, Kyung Ah Kim*
Chungbuk National University, Department of Biomedical Engineering*
Chungbuk National University, Medical Research Institute**
*neates@chungbuk.ac.kr

Abstract

Recently, difficulty in measuring blood pressure using an oscilloscope cuff, a method of estimating blood pressure by analyzing pulse wave transmission time from electrocardiogram and oxygen saturation has been proposed. Therefore, blood pressure can be estimated with high accuracy by calculating a quantitative indicator that affects the pulse wave transmission speed. In this study, blood pressure, electrocardiogram, and oxygen saturation were measured and analyzed in 10 subjects to estimate systolic blood pressure and diastolic blood pressure as prior studies for blood pressure estimation. Measurements were made and linear circulation analysis was performed. As a result of the analysis, the diastolic blood pressure of the male group could be estimated as a determination coefficient of 0.916.

1. 연구 배경

혈압은 순환하는 혈액이 혈관벽에 가하는 압력으로 수축기 혈압(SBP, systolic blood pressure)과 이완기 혈압(DBP, diastolic blood pressure)의 두가지 수치로 측정된다. SBP는 심장의 펌핑 단계 또는 수축기 동안의 압력이며, DBP는 심장 박동 또는 이완기 사이 휴지기 동안의 압력을 측정한 것이다[1]. 현재 혈압 측정을 위한 비침습적(non-invasive) 표준 방법은 오실로메트릭(oscillometric) 방법으로 측정의 한계점과 진단에 제한 사항이 있음에도 일반적으로 사용되고 있다. 오실로메트릭 방법은 상완의 동맥을 폐색함으로써 시간이 지남에 따라 통증이 생길 수 있으며, 커프의 착용은 피험자의 긴장감을 유발해 정확한 혈압 유추가 힘들 수 있다[2].

비 침습적인 혈압 측정 방법으로 심전도(ECG, Electrocardiogram)과 광전용적맥파(PPG, Photoplethysmography)를 분석하고 맥파와의 상관관계를 추출해 혈압을 추정하는 방법이 있다[3]. 맥파 전달 시간(PTT, pulse transit time)은 ECG 및 PPG 파형을 분석하여 추정한다. PTT는 ECG 파형의 QRS complex 중 심방이 수축하는 R지점(ECG-R)과 손가락 끝에서 측정되는 PPG 파형의 피크값(PPG-P)까지의 시간 차이이다[4]. 일반적으로 PTT가 낮다는 것은 혈관 내에서 혈류의 흐름이 빠른 것을 의미하며 혈압이 높아지면 PTT는 감소하는 반비례 관계를 가지고 있다[5]. PTT를 이용한 혈압 추정시 맥파전달속도(PWV, pulse wave velocity)에 영향을 주는 혈관의 탄성률, 혈관의 직경, 혈관 벽의 두께, 혈액의 밀도 등의 정량적 지표를 계산해야 정확도를 높일 수 있다[6]. 따라서 혈압 추정치의 정확도를 높이기 위해서는 PWV에 영향을 주는 정량적 지표를 찾는 것이 중요하다고 할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 혈압 추정을 위한 정량적 지표를 찾는 선행 연구로 PTT와 SBP와 DBP의 관계를 추정하여 혈압 추정 가능성을 검증하고자 한다.

2. 연구 방법

2-1. 연구 대상

2023년 3~4월 동안 20~40대 남여 피험자 10명을 대상으로 PPG, ECG, 혈압을 측정하였다. 모두 건강한 상태로 특별한 질병은 없었다. 측정 전 피험자들에게 실험의 목적과 측정 항목, 실험장비에 대한 설명을 충분히 한 후 실험 참여 동의서를 받았다.

2-2. 측정 방법

피험자는 의자에 앉아 편안한 상태를 유지하도록 하였다. 혈압은 총 2회 측정하였으며, PPG와 ECG는 약 30초간 동시에 측정하였다. 최초 혈압 측정시에는 5분 휴식을 취하였고, 각 측정전에는 2분 동안 휴식을 취하였다. 혈압계는 JPN600(OMRON, Japan)을 사용하였으며, ECG와 PPG는 생체계측시스템(PM800, PhysioLab, Korea)으로 측정하였다.

2-3 분석

Origin 2021b(Version 9.8.5.201, OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA)을 이용하여 통계 분석을 수행하였다. 10개의 ECG-R과 PPG-P로부터 평균 PTT(PTT-A)를 계산하였다. 또한 PTT-A의 SBP와 DBP 간에 상관관계를 확인하기 위해 각각 선형회귀분석하였다.

3. 연구 결과

ECG와 PPG 파형을 그림 1.에 제시하였다. ECG에서 ECG-R을 산출하였고, PPG에서 PPG-P를 산출하였다. ECG-R 기준으로 오른쪽에 가까이 있는 PPG-P와 시간 차이를 계산해 총 10개의 PTT를 측정하고 PTT-A을 계산하였다. ECG, PPG와 SBP, DBP의 측정결과를 표 1.에 제시하였다.

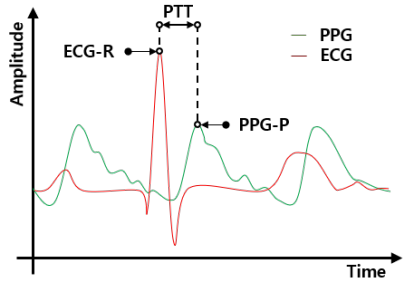


그림 1. ECG, PPG 파형

표 1. SBP, DBP, PTT 측정 결과

Sub	SBP	DBP	PTT-A	성별
1	136.5	87	280.5	남
2	132.5	87	287.2	남
3	127.5	83.5	290.3	남
4	104.5	80.5	348.6	남
5	115	90.5	291.6	여
6	118.5	85	291.1	여
7	104.5	70.5	303.2	여
8	120	96	301.2	여
9	111	70	333.6	남
10	136	96.5	297.8	남

SBP와 PTT-A 그리고 DBP와 PTT-A의 두 그룹으로 분류하여 선형회귀분석을 수행하였다. SBP 그룹의 R^2은 0.487이고, DBP 그룹의 R^2은 0.238이었다. SBP와 DBP 두 그룹의 선형회귀분석 결과를 그림 2와 3에 각각 제시하였다.

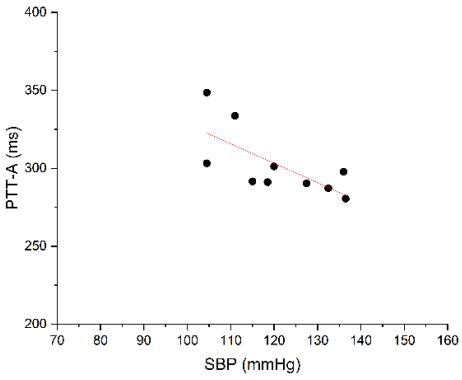


그림 2. SBP와 PTT-A

남성 그룹만 분리하여 선형회귀분석한 결과 SBP 그룹의 R^2은 0.916 이었고, DBP 그룹의 R^2은 0.390을 나타내었다. 남성 그룹의 SBP와 PTT-A 그래프를 그림 4.에 제시하였다

4. Acknowledgements

이 연구는 정부(교육부, 과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2020R1I1A1A01065199, No. 2019R1F1A1051569).

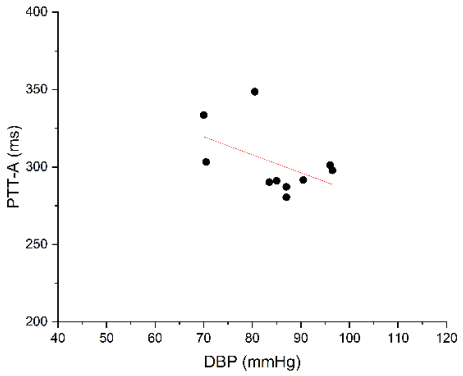


그림 3. DBP와 PTT-A

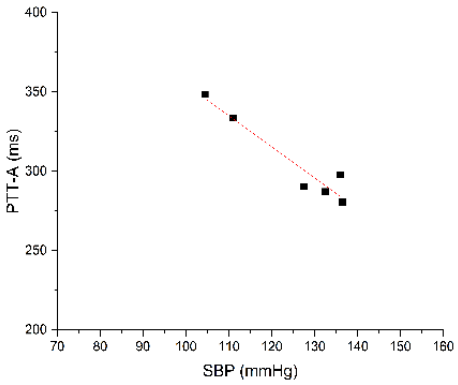


그림 4. SBP와 PTT-A

5.참고 문헌

[1] C. Z. Myint, K. H. Lim & K. l. Wong. Alpha Agape Gopalai, "Blood Pressure Measurement from Photo-plethysmography to Pulse Transit Time" *IEEE Conference on Biomedical Engineering and Sciences,* p.496-501, 2014.

[2] P. Martin, et al. "PPG-Based blood pressure monitoring by pulse wave analysis: calibration parameters are stable for three months" *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) .IEEE*, p.5560-5563, 2019.

[3] W. Wu, J. T. Lee & H. Chen. "Estimation of Heart Rate Variability Changes during Different Visual Stimulations Using Non-invasive Continuous ECG Monitoring System" *International Joint Conference on Bioinformatics*, p.344-347, 2009.

[4] M. Nitzan, B. Khanokh & Y. Slovik. "The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography" *Physiol. Meas*, Vol 23, p.85-93, 2002.

[5] M. Mase, W. Mattei, R. Cucino, L. Faes & G. Nollo "Feasibility of cuff-free measurement of systolic and diastolic arterial blood pressure" *Journal of electrocardiology*, Vol 44, No.2, p.201-207, 2011

[6] L. A. Geddes, M. Voelz, S. James & D. Reiner. "Pulse arrival time as a method of obtaining systolic and diastolic blood pressure indirectly" *Biomedical Engineering and Computer,* Vol 19, No.5, p.671-672, 1981

P-044

딥러닝 알고리즘을 사용한 치주질환 단계 분류

손호선[1*], Kong Vungsovanreach[2], 박재성[3], 이은영[4], 김경아[3]
충북대학교 의학연구소[1], 충북대학교 빅데이터협동과정[2], 충북대학교 의과대학 구강악안면외과[4],
충북대학교 의과대학 의공학교실[3],

Periodontal disease stage classification using deep learning algorithm

Ho Sum Shon[1*], Kong Vungsovanreach[2], Jae Sung Park[3], Eun-Young Lee[4], Kyung-Ah Kim[3]
Medical Research Institute, College of Medicine, Chungbuk National University, Korea[1]
Department of Big Data Cooperative Course, ChungBuk National University, Korea[2]
Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Chungbuk National University, Korea[3]
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Chungbuk National University, Korea[4]
*shon0621@gmail.com

Abstract

When diagnosing periodontal disease, dental radiographic image data is used, but in the case of parts that are difficult to check with the naked eye, the clinician's experience is relied on. Recently, various studies using deep learning models have been conducted to diagnose dental caries in dental radiographic images. It is required to design and develop an algorithm that can automatically classify dental radiographic image data and perform epidemiological diagnosis using a more systematic and reliable deep learning algorithm based on machine learning for the diagnosis of periodontal disease. In this study, stage classification of periodontal disease was performed on dental panoramic image data using deep learning techniques, and its performance was compared and analyzed. The experiment detected the boundary between PBL (Periodontal Bone Level) and CEJ (Cement Enamel Junction) for alveolar bone loss in periodontal disease using actual clinical data and open data and classified each stage of periodontal disease according to international standards.

1. 연구 배경

치주염은 전 세계적으로 유병률이 6번째로 높은 질병으로 치조골의 소실은 치주염의 주요 증상 중 하나로 치아 상실, 저작 기능 장애, 무치악을 유발한다[1]. 다양한 역학조사에서 치주질환은 당뇨, 뇌혈관질환, 만성폐쇄성 호흡기 질환, 심혈관질환, 만성신부전증, 조산 및 미숙아 출산 등의 질환과 연관성을 나타내고 있으므로 치주질환의 예방은 구강 건강의 개선 뿐만 아니라 전신질환의 치료에도 도움을 줄 수 있다. 이러한 치주질환의 진행 정도를 분류하기 위해 2017 World Workshop에서 치주염의 심각도, 복잡성 및 추가 요인에 따라 4단계로 구분하는 새로운 치주염 분류 기준이 제안되었다[2]. 치주질환의 진단 시 치아 파노라마 영상 데이터를 사용하게 되는데 육안으로 확인하기 어려운 부분의 경우 임상의의 경험에 의존하고 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 최근에는 치아 방사선 촬영 영상에서 치아 우식을 진단하기 위해 딥러닝 알고리즘을 적용하는 연구가 이루어지고 있다. 딥러닝 알고리즘 중 CNN(Convolutional Neural Network)은 의료 영상 분석을 통해 다양한 질환의 분류 및 탐지에 활용되고 있으며 구강악안면 분야에서도 치아 검출 및 분류 그리고 충치 진단 등 복잡한 임상 진단에 널리 활용되고 있다[3-5]. 따라서 본 연구에서는 치아 파노라마 영상 데이터를 이용하여 치아의 형태를 구분하고 치조골 손실의 정도를 예측하기 위한 기반 자료로 PBL과 CEJ의 경계를 검출하고 치주질환의 단계를 분류하기 위해 딥러닝 기법을 활용하고 그 성능을 평가하였다.

2. 연구 방법

본 연구의 연구 대상은 충북대학교병원(VBNUH)과 AIHub의 IRB(Institutional Review Board) 승인(CBNUH 2021-11-011)을 통해 이루어진 치아 파노라마 방사선 이미지 데이터로 모든 실험은 관련 지침 및 규정에 따라 수행되었다. 먼저 CBNUH에서 수집한 파노라마 영상에서 치아 인식과 치조골 손실을 파악하였다. 치아의 PBL(Periodontal Bone Level)과 CEJ(Cement Enamel Junction)의 경계를 감지하기 위해 딥러닝 기반의 UNet 모델을 사용하였다. 치아 식별을 위해 파노라마 영상에서 상악 우측과 상악 좌측 치아에 고정색으로 segmentation 하였다. PBL 식별을 위해 치아 사이의 잇몸 안쪽의 치조골 높이를 기준점으로 가로 라인으로 나타내었다. CEJ는 치아 겉면 법랑질(enamel)과 시멘트질(cementum)이 접합되는 경계에서 치아 중심의 기준점으로 식별하였다. 또한 데이터 augmentation을 위해 flipping과 rotation 등 다양한 기법을 사용하였다. 공개 데이터 셋인 AIHub를 통해 이미지가 포함된 파노라마 방사선 이미지의 활용하였으며 모든 단일 이미지는 JSON 데이터 형식으로 레이블과 함께 제공되었다. YOLOv5 알고리즘을 사용하여 AIHub 데이터의 치아 번호와 길이 식별을 위한 모델을 만들고 CBNUH 데이터셋에 UNet를 적용하여 PBL과 CEJ를 검출하기 위해 각 픽셀의 카테고리를 분류하는 semantic segmentation을 하였다. 다음은 이 모델들을 통합한 후 PBL과 CEJ의 길이와 치아를 활용하여 개별 치아의 단계를 분류하였다.

3. 연구 결과 및 결론

데이터 증강 실시 후 UNet을 사용하여 PBL과 CEJ의 경계를 감지하고 PBL과 CEJ 모두에 대해 배치 크기가 16인 30 epoch로 UNet 모델을 사용하여 훈련하였다. 그림 1과 그림 2에 PBL과 CEJ의 예측 정확도를 제시하였다.

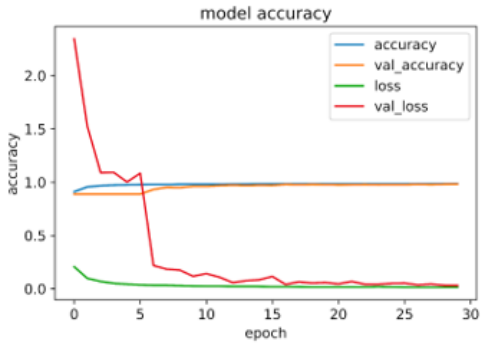


그림 1. UNet을 사용한 PBL 경계 검출 예측 정확도

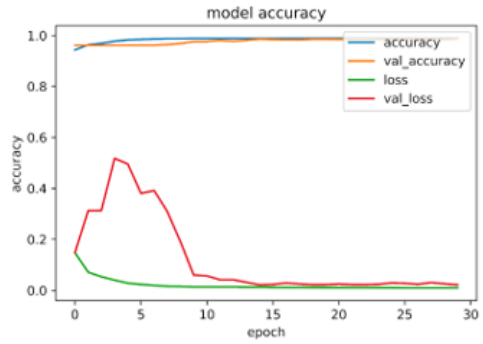


그림 2. UNet을 사용한 CEJ 경계 검출 예측 정확도

치주질환의 단계 분류를 위해 두 알고리즘을 통합하였다. UNet를 이용한 PBL과 CEJ 경계를 검출하기 위한 모델을 개발하고 개별 치아의 수를 감지하기 위해 YOLOv5 모델을 사용한 후 하나의 통합 모델을 개발하였다. 치주염의 단계를 분류하기 위해 UNet에서 감지한 PBL과 CEJ에 대한 경계 검출과 두 개의 교차점을 사용하여 치아의 PBL과 CEJ의 intersection 길이를 계산하였다. 치아에 대한 RBL의 비율은 PBL과 CEJ의 intersection 길이의 비율로 정의하였다. 2017년 World Workshop의 기준에 따라 치아의 치주골 소실율을 자동으로 분류하여 치주염의 단계를 결정하였다. 치주질환의 단계 구분은 RBL(Radiographic Bone Loss)이 15% 미만이면 치주염 단계 1, 15% 이상 33% 미만이면 단계 2, 33% 이상이면 단계 3 그리고 단계 4는 단계 3과 동일한 조건에서 손실치아와 임플란트의 수의 합이 4개 이상인 경우 해당된다. 본 연구에서는 이러한 기준에 따라 각 치아의 단계를 분류하였다. 딥러닝 기반의 통합 모델의 성능을 평가하기 위해 실제 치과 전문의가 판단한 결과와 본 연구에서 개발한 치주질환 단계 분류를 위한 통합 모델을 비교 분석하였다. 전문의에 의해 분류된 단계 데이터 10개를 test data로 사용하였다. 본 연구에서 개발한 UNet과 YOLOv5의 통합 모델에 적용하여 분류한 결과와 test data를 비교 분석하였다. 성능평가를 위해 혼돈 행렬(confusion matrix)을 사용하였고 일반적인 분류분석(classification analysis)의 척도인 정확도(accuracy), 정밀도(precision), 재현율(recall), F1-score 등을 사용하였다. 그 결과를 표 1에 제시하였다.

표 1. 개별 치아에 대한 치주질환 단계 성능평가

Stage	Recall	Precision	F1-score
1	1.000	0.960	0.980
2	0.853	0.935	0.892
3	0.375	0.750	0.500
4	1.000	0.250	0.400
average	0.807	0.724	0.693

본 논문에서는 파노라마 치아 영상 데이터를 활용하여 치주질환의 단계 분류를 위해 딥러닝 알고리즘의 UNet과 YOLOv5를 통합한 모델을 활용하고 이를 기반으로 치주질환의 단계 정도를 구분하였다. 딥러닝의 UNet 알고리즘을 이용하여 PBL과 CEJ의 경계를 검출하였으며 YOLOv5 알고리즘을 통해 치아의 번호와 길이를 식별하였다. 그 결과 통합 모델에 대한 정확도는 0.928이며 각 단계별 recall, precision, F1-score 결과는 단계 1일 때 가장 높고 precision과 F1-score는 단계가 높을수록 낮은 결과를 나타내었다. 또한 recall은 단계 1과 단계 4에서 높은 정확도를 나타내었다. 이러한 결과를 기반으로 치과 전문의의 치주질환자의 방사선 영상 데이터 평가 오차를 줄일 수 있으며, 치조골 손실의 객관적 평가가 가능하고 조기 진단 및 질병의 진행 속도를 파악하여 치료 및 예방이 가능할 것이다. 향후에는 좀 더 체계적인 다양한 모델 비교와 누구나 사용가능한 앱으로도 활용할 수 있도록 시스템을 구축하여 실제 의료진 및 환자에게 도움을 주고자 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 정부(교육부, 과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2020R1I1A1A01065199, No. 2019R1F1A1051569).

5. 참고 문헌

[1] S. Lee, S. Kang, S. Yang, M. Choi, J. Kim, K. Huh, S. Lee, M. Heo. W. Lee. “An automatic diagnostic method for radiographic bone less and periodontitis staging using deep learning.” *The transactions of the Korean Institute of Electrical Engineers*, Vol 70, No. 12, p.1891-1897, 2021

[2] H. Chang. “Deep Learning Hybrid Method to Automatically Diagnose Periodontal Bone Loss and Stage Periodontitis.” *Scientific Reports*, Vol 10, No. 1, p.1-8, 2020

[3] O. Kwon. “Automatic diagnosis for cysts and tumors of both jaws on panoramic radiographs using a deep convolution neural network.” *Dentomaxillofacial Radiology*, Vol 49, No. 8, p.1-9, 2020.

[4] M. Murata. “Deep-learning classification using convolutional neural network for evaluation of maxillary sinusitis on panoramic radiography.” *Oral Radiology*, Vol 35, p.301-307, 2018

[5] J. Yoo, H. Yeon, W. Shin, J. Yun, S. Jeong, H. Lim. “Deep learning-based prediction of extraction difficulty for mandibular third molars.” *Scientific Reports*, Vol 11, No. 1, p.1954, 2021

P-045

근적외선 혈관 검출 시스템 검증

박지은[1], 김정훈[2], 박천규[3], 최정림[3], 김민정[3], 이종민[4*]

경북대학교 비선형동역학연구소[1]

경북대학교병원 생명의학연구원[2]

경북대학교대학원 의용생체공학과[3]

경북대학교 의과대학 영상의학교실[4]

Performance verification of blood vessel detection system using near-infrared rays

Jieun Park[1], Junghun Kim[2] Chunkyu Park[3] Jeongrim Choi[3] Minjeong Kim[3] Jongmin Lee[4*]

Nonlinear Dynamics Research Center, Kyungpook National University[1]

Bio-Medical Research institute, Kyungpook National University Hospital[2]

Department of Biomedical Engineering, Kyungpook National University[3]

Department of Radiology, School of Medicine, Kyungpook National University[4]

*jonglee@knu.ac.kr

Abstract

The purpose of this study is to develop a near-infrared vein observation algorithm and verify its performance. To measure the blood vessel positioning accuracy, the number of pixels in the blood vessel was compared within the same range using a vein model. To evaluate the blood vessel detection effectiveness, a total of 100 blood samples were collected from rabbits and the number of successes was confirmed. In the vein model experiment, the location accuracy of the vessel was about 98.9%. In the rabbit experiment, the detection rate of blood vessels in rabbits' abdomen was 100%. Using the proposed method, it was confirmed that the time required to acquire anatomical knowledge could be reduced, and side effects could be reduced by preventing incorrect venipuncture.

1. 연구 배경

혈관주사(IV Injection)는 많은 의료영역에서 행해지는 중요한 의료시술의 하나이다[1]. 그러나 혈관에 접근하는 것은 숙련된 의사에게도 문제가 될 수 있다. 특히 혈관을 육안으로 파악하기 어려운 비만환자나 특이체질 환자, 아동 환자 등의 경우에는 IV주사 시술에 어려움이 있다. IV주사로 인한 의료사고는 혈관이 아닌 곳에 약물을 주입(또는 혈관을 피해야 하는 경우 혈관에 주사)하거나 주사과정에서 신경을 손상하는 경우에 발생하며, 침윤(infiltration), 혈종(hematoma), 신경 손상(nerve damage), 급성 구획 증후군(acute compartment syndrome) 등의 증상이 나타난다[2].

이러한 문제를 방지하기 위해 근적외선(NIR) 빛을 사용하여 정맥을 시각화 하여 정맥 천자 절차를 돕는 연구가 진행되어 왔다[3]. 근적외선은 물과 헤모글로빈에 대해 상대적으로 낮은 흡수도를 갖기 때문에 가시광선 이나 자외선보다 피부 투과율이 높은 점을 이용하면, 혈관과 주변 조직 간의 높은 흡수도 차이를 바탕으로 혈관의 시각화가 용이하다[4].

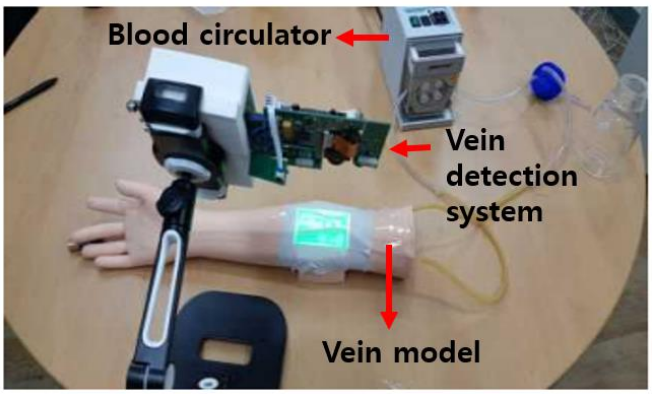


그림 1. 3 Vein detection system을 이용하여 혈액이 순환되는 정맥 모형의 정맥 검출 테스트

본 연구에서는 피하 10mm 이내의 피하지방층을 근적외선(N-IR)의 반사원리를 이용해 파악하고 파악된 혈관정보를 가시(Visible) 영역의 이미지로 재구성하여 측정된 원위치(In-Situ)에 실시간으로 투사(Projection)할 수 있는 시스템을 개발하였으며, 이를 검증하는 것을 목표로 한다.

2.연구 방법

개발된 근적외선 혈관 검출 시스템의 성능을 검증하기 위하여 먼저 정맥모형(BT-CISIV1)을 활용하였다. 정맥모형의 경우 표피가 실리콘 소재의 인공피부로 구성되어 있어 근적외선이 투과하지 못하는 문제가 있었다. 따라서 측정하고자 하는 혈관 부위의 표피 실리콘을 제거하고, 근적외선 투과될 수 있는 라텍스(Latex sheet) 소재로 인조피부 형태를 구성하고 동물 혈액(Sheep blood)을 투입하여 혈관 위치 정확도 측정을 수행하였다. 영상 촬영은 일반 카메라를 이용하였고, 삼각대를 설치하여 동일한 화각과 초점거리를 유지할 수 있도록 하였다. 혈관위치 정확도에 대해 사전에 드로잉 프로그램으로 16:9의 비유로 정의된 200개의 픽셀(가로 20, 세로10)을 가진 투명 이미지를 준비하고, 같은 범위내에 혈관의 픽셀 수를 비교하였다(그림 1).

다음으로 토끼를 이용하여 혈관 검출 시스템의 혈관 검출 유효성을 평가하였다. 토끼는 굵은 혈관을 가지고 있어 혈관 이미지 검출, 혈관 주사 및 채혈에 용이하다. 사육조건은 온도 16~22도, 습도 30~50%, 환기횟수 시간당 14~18회 ,

조도 150~300 lux 12h on and 12 h off, 소음 60db이하로 하였다. 채혈 전 100마리의 수컷 New Zealand White 토끼(3.0-4.5 kg)를 케타라 (ketamine hydrochloride, 유한, 서울, 한국) 35 mg/kg와 럼푼 (xylazine hydrochloride, 바이엘코리아, 서울, 한국) 5 mg/kg을 근육 주사하여 마취시켰다. 마취된 토끼의 혈관을 검출하기 위해 털을 제거하였다. 혈관 검출 시스템을 사용하여 총 100번의 채혈을 진행하고, 성공횟수를 확인하였다. 본 연구 수행을 위해 경북대학교 생명윤리심의 위원회로부터 연구 승인(IRB 승인번호: 2019-0168-)을 받았다.

개발된 근적외선 혈관 검출 시스템은, 정맥 모델을 시각화하기 위해 Digital lighting processing(DLP) module, Lens module, Infrared radiation light emitting diode(IR LED) module, Image sensor board 가 제작되었다. IR LED module의 LED는 확산각 44도의 780nm LED(MTSM0077-843-IR)와 확산각 45도의 850nm LED(SFH4056)가 사용되었다. 혈관 투사에 필요한 충분한 광량 확보를 위해 770nm/850nm LED가 각 16개씩 교차하여 배치되었다. 이미지 신호처리를 위해 이미지 센서(ONSemiconductor 1/3 inch CMOS Image Sensor(AR0130CS))가 사용되었다. 이미지 센서를 통해 처리된 신호는 DLP컨트롤러(DLPC3438 Display Controller)를 통해서 혈관 형태가 피부에 투사(project)되어진다. 짧은 거리에서도 상이 맺힐 수 있도록 최소 초점거리(Focal length)를 15c m이하로 하는 렌즈가 사용되었다.

3. 연구 결과

측정 결과, 실제 사진에서는 픽셀 200개 중 95개에 혈관이 포함되었고, 시료(SubQ Scanner)로 투사된 사진에는 픽셀 200개중 94개에 혈관이 포함되어 있음을 확인하였다. 이를 기반으로 혈관위치 정확도가 약 98.9% 인 것을 확인하였다(그림 2).

토끼의 복부에 있는 혈관을 찾는 실험을 진행하였다. 총 100번의 채혈을 진행하였으며, 100번 모두 채혈에 성공하였다. 혈관 검출 실험결과, 토끼 복부의 1 mm이상 혈관의 검출율은 100% 를 보여주었다(그림 3).

정맥 천자는 의료 환경에서 가장 일반적으로 수행되며 건강 진단 과정이다. 그러나, 유아, 비만, 빈혈 또는 어두운 색의 피부는 정맥 구조의 시각화를 방해하여, 숙력된 의사 및 간호사에게도 혈관을 찾는 것은 문제가 될 수 있다[5]. 정맥 천자를 잘못할 경우 심하면 죽음에 이르는 피해로 이어질 수 있다[6. 따라서 정맥을 육안으로 식별할 수 있다면 정맥 천자의 이러한 부작용을 예방할 수 있으며, 정맥 천자를 위한 해부학적 지식 및 경험을 얻기 위한 상당한 양의 연습과 노력을 위한 시간도 단축할 수 있다. 근적외선 피하탐지기(혈관 네비게이터)는 near-infrared (NIR) 광원을 원하는 부위에 조사하여, 혈액에서 흡수되는 NIR 광원을 통해 피하지방층(Subcutaneous Layer)에 위치한 혈관 영상을 이미징 프로젝션하여 혈관의 조직적 구조특성을 파악할 수 있는 기기이다.

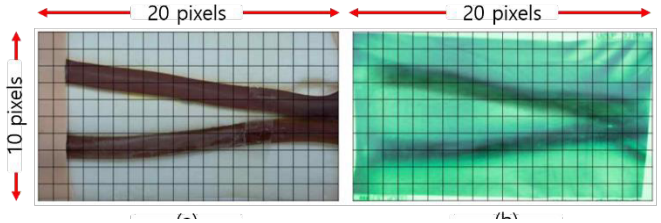


그림 2. 정맥 모형 실험 (a)정맥 모형 (b)인공 피부를 덮은 후 SubQ scanner를 이용하여 측정된 정맥

본 연구는 자체 개발된 근적외선을 이용하여 혈관을 검출하는 시스템을 검증하고자 하였다. 우선 정맥 모형을 이용하여 시스템을 이용해 검출된 혈관 영역을 실제 혈관 영역과 비교 검증하였다. 두번째로, 시스템을 토끼의 복부 정맥에 투사하여 실시간 채혈을 통해 성공율을 확인하였다. 혈관 검출은 피하혈관을 육안으로 식별하는 것보다 본 시스템을 이용하는 것이 보다 개선된 정보를 검출할 수 있음을 확인하였다. 1 mm 이상 혈관의 검출율은 100%로, 큰 혈관은 매우 잘 검출되나, 측정 대상의 피부 및 피하지방층 두께에 따라 검출율이 상이 할 수 있으며 이를 극복할 수 있는 알고리즘 개선을 통해 혈관 검출 능력

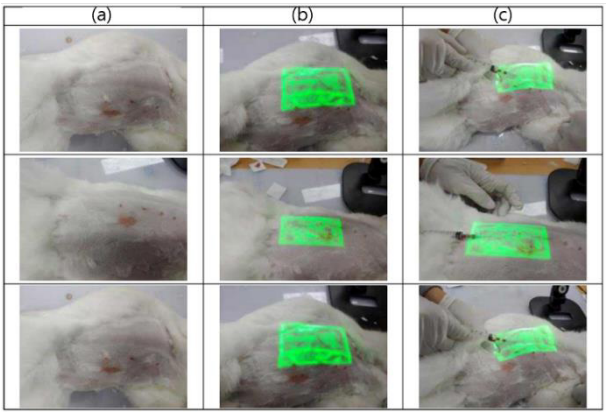


그림 3. 토끼 실험 (a)실험 부위 제모 (b)SubQ Scanner 투영 (C)투영된 정맥에서 혈액 검출

향상이 필요할 것으로 사료된다. 이러한 부족한 점을 보완하는 연구를 계속 하여 진행할 예정이며, 본 연구를 통해 영사기반의 실시간 진단기기에 한 걸음 다가설 수 있을 것이라 기대해본다.

4.참고 문헌

[1] Cuper, N.J., Klaessens, J.H., Jaspers, J.E., de Roode, R., Noordmans, H.J., de Graaff, J.C., and Verdaasdonk, R.M. (2013). The use of near-infrared light for safe and effective visualization of subsurface blood vessels to facilitate blood withdrawal in children. Medical engineering & physics, 35(4), 433-440.

[2] Jacobson, A.F. and Elizabeth, H.W. (2005). Variables influencing intravenous catheter insertion difficulty and failure: An analysis of 339 intravenous catheter insertions. Heart Lung, 34, 345–359.

[3] Iida, T., Mihara, M., Yoshimatsu, H., Hara, H., Narushima, M., and Koshima, I. (2012). Versatility of a near-infrared vein visualization device in plastic and reconstructive surgery. Plastic and Reconstructive Surgery, 130(4), 637e-638e.

[4] Wang, L., Leedham, G., and Cho, S.Y. (2007). Infrared imaging of hand vein patterns for biometric purposes. IET computer vision, 1(3-4), 113-122.

[5] Cuper, N.J., de Graaff, J.C., van Dijk, A.T., Verdaasdonk, R.M., van der Werff, D.B., and Kalkman, C.J. (2012). Predictive factors for difficult intravenous cannulation in pediatric patients at a tertiary pediatric hospital. Paediatr Anaesth.22:223–9

[6]im, D., Kim, Y., Yoon, S., and Lee, D. (2017). Preliminary study for designing a novel vein-visualizing device. Sensors, 17(2), 304.

P-046

편리한 장기 뇌파 측정을 위한 전도성 연질 합성물을 사용한 자가 접착형 건식 전극 패치

진정이[1] 김서현[1] 유혜지[1] 이승민[1*]

국민대학교 전자공학과[1]

Self-adhesive dry electrode patch using conductive soft composite for convenient long-term Electroencephalogram measurement

Jeong E Jin[1], Seohyeon Kim[1], Hyeji Yu[1] and Seung Min Lee[1*]

School of Electrical Engineering, Kookmin University, Seoul 02707, South Korea

* smlee27@kookmin.ac.kr

Abstract

Electroencephalogram (EEG), which plays an important role in clinical and neuroscience, has recently become available for real-life applications thanks to the development of wearable devices. However, the inconvenience of wearing it for long-time is still challenging. In this study, we propose an EEG patch that is comfortable for long-term attachment by adopting CNT/aPDMS, a soft dry electrode material that is self-adhesive and conductive, manufactured using conductive carbon nanotubes (CNTs) and adhesive polydimethylsiloane (aPDMS).

1. 연구 배경

최근, 모바일 웨어러블 기기의 발전으로 뇌파는 다양한 분야에서 활용되고 있다. 운동 장애, 우울증과 같은 질병 치료를 더불어 게임과 같은 엔터테인먼트도 제공한다. 이처럼 뇌파의 중요성과 활용도는 점점 증가하고 있다.

뇌파는 10~100 μV의 매우 작은 크기의 전기 신호이다. 따라서 외부 노이즈의 영향을 많이 받기 때문에 정확한 신호 측정을 위해 가장 중요한 것은 뇌파 전극이다. 전극은 전도성, 탄성, 신축성을 가져 노이즈에 강한 특성을 가지고 있어야 한다.

하지만 많은 전극 개발에도 불구하고 여전히 뇌파 측정을 일상 생활 내에서 편리하게 하는 것은 어려움이 있다. 가장 흔하게 사용되는 습식 전극인 Ag/AgCl은 장기간 측정에 따라 gel이 건조되어 신호의 질이 감소하는 단점이 있다. 또한 강한 고정력으로 수면 뇌파 분석 실험에서 주로 사용되는 전도성 크림은 경화 특성으로 인하여 움직임에 따라 부착 부위가 아프며 전도성 gel 보다 제거가 더 힘든 단점이 있다. 이에 따라 습식 전극의 단점을 극복하고자 건식 전극이 개발되었지만 높은 접촉 임피던스로 인하여 신호의 질이 매우 감소된다는 문제가 있다. 따라서 장기간 동안 높은 신호의 질로 불편함 없이 측정할 수 있는 건식 전극 물질을 활용하는 것이 필수적이다.

또한 뇌파 측정은 일반적으로 수많은 전극을 두피에 부착하고 기기와 전극을 연결하여 많은 선이 존재한다. 이로 인해 가능한 행동 반경이 좁고 외적으로 착용 상태가 확연히 보여 일상 생활 내내 뇌파를 측정하는 것은 쉽지 않다. 따라서 최소 전극으로 뇌파를 측정하고 전극을 하나의 패치로 집적화 하는 것이 필요하다.

따라서 본 연구에서는 전도성이 있는 carbon nanotubes (CNTs)와 adhesive polydimethylsiloane (aPDMS)을 이용하여 제조한 자가 접착성 및 전도성을 갖는 부드러운 건식 전극 소재인 CNT/aPDMS와 aPDMS를 채택하여 장기간 동안 부착을 하여도 불편함 없이 편안한 뇌파 패치를 제안한다. 뇌파 패치의 동잡음과 뇌파 측정을 통해 성능을 증명하였다.

2. 연구 방법

그림 1은 뇌파 패치의 제작 과정과 완성된 패치를 보여주고 있다. 먼저, 세제를 웨이퍼와 PDMS를 쉽게 분리하기 위해 스핀 코팅하고 경화시켰다(그림 1a). 기본층은 PDMS (Polydimethylsiloane)로 설정하였으며 PDMS-A 및 PDMS-B를 16.7:1의 비율로 혼합하여 기포를 제거하여 제작하였다. 비율은 피부 영률과 비슷하게 제작하기 위해 설정하였다. 기포가 없는 PDMS를 spin coater를 이용하여 도포한 후(그림 1b) PDMS가 가열에 의해 완전히 경화되기 전에 polyimide (PI) 필름을 올리고 완전히 경화시켰다(그림 1c). 전극의 위치에 맞춰 CNT/aPDMS를 올린 후 슬라이드 글라스를 이용하여 0.1 mm 높이에 맞춰 laminated 하여 80 ℃의 열을 가하여 경화를 진행하였다(그림 1d). aPDMS-A와 aPDMS-B를 1:10 비율로 혼합한 후 기포를 제거하여 CNT/aPDMS를 올린 전극을 제외한 모든 부분에 aPDMS를 도포하고 열을 가하였다. 그림 1g는 위의 과정을 거쳐 제작된 완성된 뇌파 패치를 보여준다. 뇌파 패치는 여러 사각형으로 구성된 3개의 전극과 구불구불한 형태의 전선으로 구성하였다.

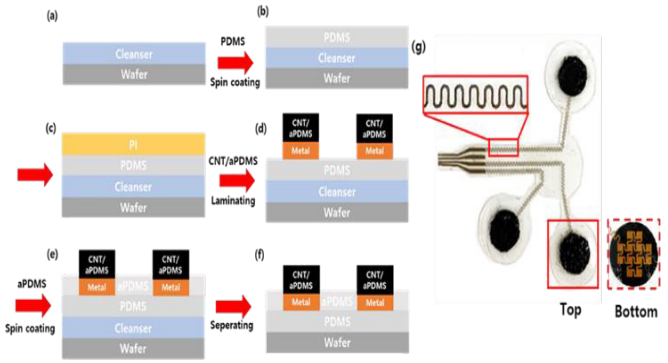


그림 1. 뇌파 패치. (a)-(f) 제작 과정. (g) 완성된 모습

3. 연구 결과

그림 2a에서 뇌파 패치의 전선은 말굽 모양의 구불구불한 구조로 30 °의 각도로 만들어져 끊김 없이 늘어나고 피부와 함께 신축을 반복할 수 있다[1]. 또한, 전극은 CNT/aPDMS와의 접촉 면적을 증가시키기 위해 여러 사각형의 조합으로 설계되었다 (그림 2b). 각각의 사각형도 신축할 수 있도록 구불구불한 모양의 선으로 연결하였다. 피부의 늘어나는 수준과 비슷하게 30 %까지 신축하였으나 끊어지지 않음을 확인하였다. 따라서 패치를 부착한 후 일상 생활을 하여도 지장이 없을 것으로 예상된다.

CNT/aPDMS, Ag/AgCl, 건식 전극의 동잡음을 비교하기 위해 각 전극을 팔 한쪽에 부착한 후 1 Hz, 2 Hz, 3 Hz의 회전 자극을 가하였다. 뇌파 패치의 전극 물질로 사용되는 CNT/aPDMS의 동잡음은 건식 전극에 비해 매우 낮았으며 Ag/AgCl과 유사했다(그림 2c). CNT/aPDMS 전극은 동잡음에 강하여 높은 질로 신호를 획득할 수 있음을 확인하였다.

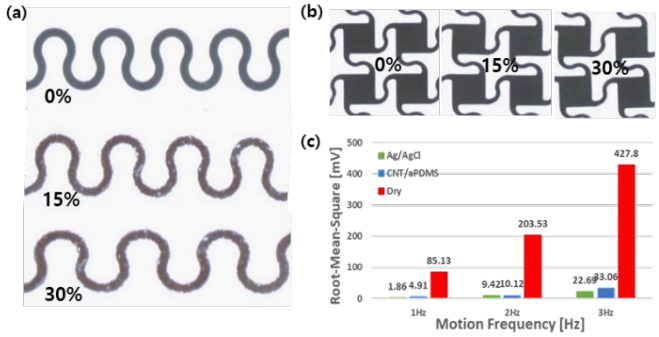


그림 2 (a), (b) 패치의 전선 및 전극을 늘린 모습.
(c) Ag/AgCl, CNT/aPDMS 및 건식 전극의 동잡음.

따라서 다양한 뇌파 측정 실험을 진행한 결과 상용화된 전극인 Ag/AgCl로 측정했을 때와 동일한 경향성을 나타냈다. 모든 뇌파 측정 실험은 편안한 상태에서 진행하였다. 그림 3a와 같이 13 Hz LED 조명 자극을 가한 steady state visually evoked potentials (SSVEP) 실험에서 측정한 뇌파는 fast Fourier transform (FFT)에서 약 13 Hz에서 피크를 보였다. N100 실험에서 무작위로 발생하는 1 kHz의 소리 자극 후 뇌파의 변화를 측정하였다. 뇌파를 시간에 따라 평균 내었고 그 결과 약 0.1 초 후 음의 유발 전위가 생성되었다(그림 3b).

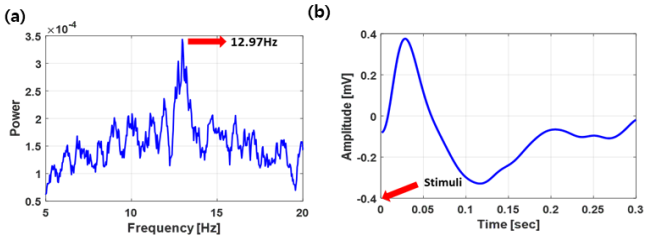


그림 2 (a) 13 Hz 자극 조건의 SSVEP의 FFT 결과.
(b) N100 실험에서 획득한 뇌파를 평균한 결과

CNT/aPDMS와 aPDMS를 활용하여 제작한 뇌파 패치는 자가 접착이 가능하며 부드러워 피부에 완벽하게 밀착되어 생체적합성이 우수하여 일상생활에서 불편함 없이 착용할 수 있습니다. 특히 CNT/aPDMS는 전도성이 높고 동잡음이 작아 외부 노이즈에 강하며 작은 신호인 뇌파를 측정하기에 적합하다. 또한 뇌파 패치의 전극과 전선을 신축 가능하게 설계하였으며 신축성을 확인하였다. 따라서 제안한 집적화된 건식 뇌파 패치를 활용하여 무선 측정을 한다면 뇌파의 실생활 응용 개발에 기여할 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였으며 (2021M3E5D2A01022396) 과정은 국민대학교 기관심사위원회(KMU-202204-HR-306)의 승인을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] Gray, Darren S., Joe Tien, and Christopher S. Chen. "High-conductivity elastomeric electronics." Advanced Materials 16.5 (2004): 393-397.

P-047

안정상태 뇌파 기반 비침습적 미주신경자극의 신경조절 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]

Verification of Neuromodulatory Effects of Non-Invasive 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

We investigated the neuromodulation effect of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) on brain activity using electroencephalography (EEG). We measured resting-state EEG from fifteen subjects before, during, and after tVNS. In the alpha band (8 – 13 Hz) mostly related to resting state, power spectral density (PSD) was significantly increased over whole brain areas during tVNS as well as after tVNS compared to before tVNS. Especially, this effect was maximized between 10 min and 20 min after the tVNS was applied. The results demonstrate that the tVNS could modulate the brain activities during and after tVNS.

1. 연구 배경

미주신경자극(vagus nerve stimulation: 이하 VNS)은 미세한 전류를 미주신경에 인가하는 전기 자극 방법이다. VNS는 뇌신경생리학적으로 변화를 일으켜 뇌전증, 두통, 알츠하이머 등 다양한 신경질환을 개선하는데 효과가 있다고 알려져 있다. 이러한 VNS 방법은 외과적 수술을 통해 장비를 인체에 삽입해야 한다는 단점으로 인해 질환의 중증도에 따라 제한적으로 활용되고 있다[1].

최근 이러한 VNS의 단점을 해결하기 위해 최근 비침습적 미주신경 자극(transcutaneous VNS: 이하 tVNS)이 제안되었다[2]. 현재 tVNS로 인한 뇌신경생리학적 변화에 대한 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging: 이하 fMRI)을 이용하는 선행 연구들이 있으나 뇌파(electroencephalography: 이하 EEG)를 활용하여 뇌의 전기적 활동에 대해 tVNS가 미치는 뇌파 변조 효과에 관한 연구가 부족한 상태이다.

따라서 본 연구에서는 뇌의 전기적 활동에 대한 tVNS의 뇌파 변조 효과를 검증하고자 하였다. 이를 위해 안정상태 뇌파를 tVNS 인가 전, 인가 중, 그리고 인가 후로 나누어 뇌파를 측정하였으며, 각 시점과 자극 인가 중의 자극 인가 시간에 따른 뇌파 변화를 확인하였다.

2. 연구 방법

본 실험은 건강한 15명의 피험자를 대상으로 진행되었다. tVNS는 양측 귀의 청각가지 미주신경 (auricular branch of vagus nerve)이 위치하는 양측 귀의 반나선(antihelix)에 자극 전극을 배치하여 인가하였으며(그림 1-a), 자극 주파수는 30 Hz, 펄스폭(pulse width)은 200 μs로 인가되었다(㈜뉴라이브). 이때 tVNS는 안정 상태에서 1분 동안 인가되고 이후 1분 동안 인가되지 않는 스위칭 방식으로 총 40분 동안 인가되었다. 자극 강도는 피험자마다 느끼는 통증 정도에 따라 0.5 mA에서 3 mA 사이의 강도로 설정되었으며, 이 때 최소 0.5 mA의 자극 강도에서도 통증을 느끼는 피험자는 실험에서 제외되었다. 뇌파 데이터는 국제 10-20 시스템(international 10-20 system)에 따라 31개의 두피 채널을 기반으로 측정되었다(그림 1-b).

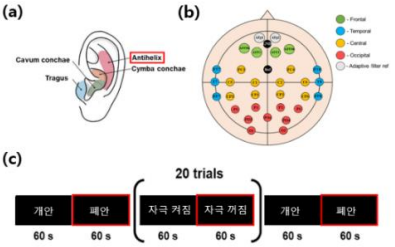


그림 1. 본 실험에 사용된 (a) 자극 위치, (b) 전극 배치도 및 (c) 실험 패러다임

모든 피험자들은 tVNS 전·후로 각각 1분 동안 눈을 뜨고(개안), 감는(폐안) 상태를 유지하였으며, tVNS가 인가되는 도중에는 개안 상태만을 유지하였다. 자극 인가 전, 인가 중 그리고 자극 후의 뇌파 패턴 변화를 비교하기 위해 추후 분석에서는 개안 상태의 데이터만을 사용하여 분석을

수행하였다. 또한 tVNS 인가 중 직접적으로 자극이 인가되는 중(자극 켜짐)의 뇌파 데이터는 tVNS의 전기 자극으로 인해 유입된 잡음 성분으로 인해 자극이 인가되지 않은 상태(자극 꺼짐)의 데이터만을 분석에 사용하였다(그림 1-c).

tVNS의 뇌파 변조에 대한 영향을 확인하기 위해 측정된 뇌파 원신호에 공통 평균 기준 도출법(common average reference)과 1 – 50 Hz의 대역통과필터(band-pass filter)를 적용하였고 또한 안구전도(electoroculography)로 인한 잡음 제거하기 위해 안구전도가 뚜렷하게 관찰되는 AFp1과 AFp2 전극을 기준으로 적응형 필터(adaptive filter)를 적용하였다. tVNS 인가 전, 후의 개안 상태의 60 s 길이의 데이터를 1 s 간격으로 분할하였고 또한 tVNS가 인가되지 않았을 상태에서의 5 – 55 s 구간에 대해 분할한 이후 인가 전, 후 데이터와 같이 1 s 간격으로 데이터를 분할하였다. 이후 제거되지 않은 동 잡음 성분을 제거하기 위해 분할된 데이터에서 ± 75 μV 이상의 값이 존재하는 분할된 데이터는 분석에서 제외하였다. 이후 전 처리된 데이터를 기반으로 주파수 분석을 수행하였으며, 각 채널마다 알파 대역(8 – 13 HZ)의 주파수 파워를 산출하여 tVNS에 의한 채널별 뇌파 변화를 확인하였다. 또한, 뇌파 데이터를 5개의 관심 영역으로 구분하여 tVNS 인가 전, 인가 중 그리고 인가 후의 관심 영역별 주파수 파워 값을 산출하였으며, 특히 자극 인가 중 자극이 인가되고 있지 않은 상태(자극 꺼짐)의 데이터를 기반으로 tVNS의 인가 시간에 따른 뇌파 변화를 확인하였다. 산출한 tVNS 인가 전, 인가 중 그리고 인가 후 알파 대역의 주파수 파워 값에 대해 윌콕슨 부호 순위 검정(Wilcoxon signed rank test)과 거짓 발견 비율(false discovery rate)을 이용하여 통계적 유의성을 검토하였다.

3. 연구 결과

그림 2-a는 tVNS 인가 전 대비 인가 중과 인가 후의 전체 피험자 평균 알파 대역 주파수 파워 차이를 나타내며, 그림 2-b는 tVNS 인가 전과 대비 인가 중 그리고 인가 후의 주파수 파워 차이에 대한 각 채널 별 유의확률(p-value)을 지형도로 나타낸 결과이다. 그림 2-b에서 통계적으로 유의미한 차이(p < 0.05)가 나타나는 채널의 경우 붉은색 원으로 나타내었으며, tVNS 인가 전 대비 tVNS 인가 중 뇌의 전반적인 영역에서 유의미한 알파 파워의 증가가 나타남을 확인할 수 있었다. 또한, tVNS 인가 이후에도 자극 전 대비 유의미한 알파 파워의 증가 효과가 유지됨을 확인할 수 있었다.

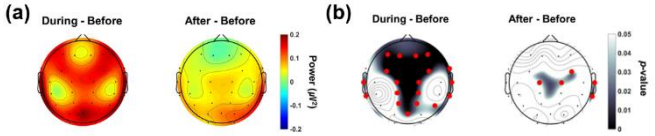


그림 2. tVNS 인가 전 대비 인가 중 및 인가 후의 알파 대역 (a) 주파수 파워 및 (b) 채널별 유의 확률 기반 지형도

그림 3은 5개의 관심영역의 전체 피험자 평균 및 피험자별 알파 대역 주파수 파워를 나타낸다. 후두엽을 제외한 모든 영역에서 tVNS 인가 전 대비 인가 중 유의미한 알파 파워의 증가를 확인할 수 있었으며, 대부분의 피험자들에게서 이러한 경향성이 나타남을 확인할 수 있었다. 또한, tVNS 인가 후 중앙엽과 우측 측두엽 영역에서 자극 전 대비 유의미한 주파수 파워의 증가를 확인할 수 있었다(* p < 0.05, ** p < 0.01, ** p < 0.001).

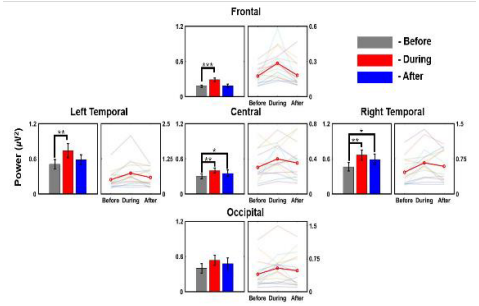


그림 3. 각 관심 영역에 대한 조건 별 알파 대역 평균 주파수 파워 값

그림 4는 tVNS 인가 시간에 따른 뇌파 변화를 확인하기 위해 tVNS 인가 전 대비 각 자극 인가 시간에 따른 주파수 파워 차이를 나타낸 결과이며, 유의미한 주파수 파워의 차이가 확인된 채널은 하얀색 원으로 나타내었다. 자극 인가 직후 시점(2 – 4 min)부터 tVNS 전 대비 주파수 파워가 유의미하게 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 특히 자극이 인가된 이후 약 20분가량의 시간이 지난 이후 주파수 파워의 변화가 더욱 두드러지게 나타남을 확인할 수 있었다.

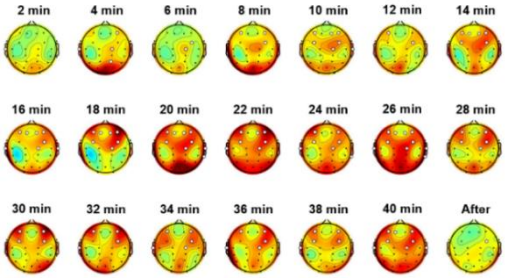


그림 4. tVNS 인가 전과 인가 중의 각 시도에서 채널별 알파 파워 차이 비교

본 연구에서는 tVNS 인가 전, 중, 후에 측정한 안정 상태 뇌파 데이터를 기반으로 tVNS가 뇌파에 미치는 효과를 관찰하였다. 그 결과, tVNS 인가 전 대비 인가 중 전반적인 뇌 영역에서 알파 파워가 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 이러한 효과가 tVNS 인가 후에도 유지되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 tVNS 인가 중 나타나는 주파수 파워의 변화는 약 20분의 자극이 인가된 이후부터 두드러지게 나타남을 확인할 수 있었다. 추후 연구에서는 tVNS 자극에 따른 뇌의 기능적 연결성 또한 관찰하여 tVNS가 뇌파에 미치는 효과를 보다 정밀하게 확인하고자 한다.

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.

P-048

경피적 귀 미주신경 자극(taVNS)이 자율신경조절에 미치는 효과

최은미[1] ,김태우[2] , 홍성준[2], 김태경[2], 손영민[2], 박은경[3*]

순천향대학교 바이오메디컬공학과[1]

삼성서울병원 의공학연구센터[2]

순천향대학교 의공학과[3]

Effects of transcutaenous auricular vagus nerve stimulation(taVNS) on autonomic control

Eunmi Choi[1] , Taewoo Kim[2] , Seongjun Hong[2] , Taekyung Kim[2] ,Youngmin Son[2] ,Eunkyoung Park[1*]

Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University[1]

Biomedical Engineering Research Center, Samsung Medical Center[2]

Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University[3]

* ek.park@sch.ac.kr

Abstract

The present study aims to investigate whether the anticonvulsant effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation is associated with balancing the autonomic dysfunction in rats. Healthy adult male Sprague-Dawley rats were anesthetized with an intraperitoneal injection of Dexmedetomidine. Seizures were evoked by intraperitoneal injection of pentylenetetrazol (PTZ, 45mg/kg). screw electrodes were utilized for epidural EEG recording. Needle electrode were inserted in subcutaneous muscles of heart to record ECG signals. ta-VNS was performed at auricular concha. In comparison with stim and post-stim, the normalized LF(%) and LF/HF ratio decreased slightly during stimulation ($P<0.05$), and normalized HF(%) increased slightly during stimulation ($p<0.05$). The results showed that taVNS may balance the autonimic nervoud system, even if taVNS does not suppress epileptic seizures.

1. 연구 배경

뇌전증은 뇌의 비정상적인 신경활동 또는 뇌 신경의 동기화 활동으로 인한 질병이다. 뇌전증은 발작을 특징으로 하는데, 이러한 뇌전증성 발작은 종종 호흡곤란, 심장 기능 장애, 의식상실을 유발할 수 있다. 뇌전증은 자율신경계 기능장애와 관련이 있다고 보고되었다. 높은 교감신경활성은 자율신경 기능 장애를 유발하고 뇌전증 환자의 심혈관 위험을 증가시킬 수 있다. 발작 유발 심정지 및 호흡정지는 뇌전증의 갑작스러운 돌연사 (SUDEP)와 관련이 있으며, 발작 시 자율신경 기능장애는 SUDEP 위험이 높은 환자의 지표 역할을 하고 있다[1].

심박변이도(HRV)는 심장의 정상적인 리듬을 조절하는 많은 생리학적 요인을 신뢰할 수 있게 반영하며, 이는 교감신경계와 부교감 신경계 사이의 상호작용을 관찰하는 강력한 수단을 제공한다. 심박변이에 대한 분석은 심장의 건강상태를 평가하고, 심장활동을 조절하는 자율신경계의 상태를 평가하는 것이다. 신경경로나 체액경로를 통한 과도한 교감신경계 자극은 급성 관상동맥 증후군과 심장질환을 가진 다른 만성질환에서 급사와 악성부정맥의 촉발요인이 된다. 그리고 심박변이가 감소될 심혈관계 자율신경기능 장애는 부정맥의 원인과 상관없이 급사를 예측할 수 있는 독립인자가 될 수 있다. 뇌전증에서 HRV 관련 연구에서는, 뇌전증환자가 대조군보다 낮은 HRV를 나타내는 것으로 밝혀졌다. HRV의 교감신경 및 부교감신경 활성도는 각각 저주파(LF) 및 고주파(HF)파워 스펙트럼으로 평가되며, HR, LF, LF/HF의 값이 소아 뇌전증 발병 기간에 더 큰 것으로 나타났다[2].

경피 귀 미주신경 자극(taVNS)는 귀의 외이기 또는 이주에 배치된 자극 장치를 사용하는 새로운 시스템으로, 수술이 필요하지 않으므로 위험성이 적어 환자가 쉽게 접근할 수 있다. 귓바퀴-미주신경 구심성 경로는 귓바퀴 미주신경(ABVN) 자극을 통해 기존의 미주신경자극과 동일한 효과를 낼 것이라고 제안되고 있으며, 여기서 자율신경 기능과 중추신경계는 ABVN에서 NTS로의 투영을 통해 귓바퀴 자극에 의해 조절될 수 있다[3]. 최근 10년간의 연구는 뇌전증, 정신분열증, 통증, 편두통, 파킨슨병, 이명 등 안전하고 효과적인 치료로서 비침습적 방법에 초점을 맞추고 있다. 경피 귀 미주신경 자극은 건강한 참가자의 경우 taVNS가 HRV를 크게 증가시키는 것으로 관찰되었으며, 부교감 신경활성도가 증가하고 교감신경 활성도가 감소하는 것으로 나타났다[4]. 하지만 taVNS가 자율신경 기능 장애를 조절하여 발작 억제에 영향을 미치는지의 여부는 불분명하다.

따라서 본 연구에서는 뇌전증성 발작과 HRV사이의 관계와 뇌전증 발작에 대한 taVNS의 효과를 PTZ 유발 뇌전증 쥐를 통해 그 효과를 검토하고자 한다.

2.연구 방법

본 연구에서 포함된 동물실험계획서는 순천향대학교 동물실험윤리위원회(IBC/IACUC)에 의해 동물실험의 윤리성과 과학성에 대한 검토를 받아 적합한 것으로 승인(승인번호 : SCH22-0135)을 획득하여 수행되었습니다.

건강한 수컷 SD쥐 (280-300g) 6마리가 실험에 사용되었다. (taVNS, N=6). 실험 동물은 isoflurane (3%-5%, O2 1.0L/min)으로 마취되었고, 마취된 rat의 입과 귀는 stereotaxic frame에 고정되었다. EEG측정을 위해 나사전극을 rat의 왼쪽 및 오른쪽 전두엽(Channel 1,2, 3, 4), 후두엽(Reference, Ground)에 삽입하였다. 수술 후 Dexmedetomidine(Dex, 10 mL/kg)을 사용하여 마취시키고 Pentylenetetrazole(PTZ, 45mg/kg)를 주입하여 발작을 유발한 후, taVNS를 총 2번 자극하였다(자극 파라미터 : 주파수 20Hz, pulse width 500us) 실험 프로토콜 총 55분 동안 EEG

및 ECG 신호를 측정기록하였다(그림1).

Nicolet을 통해 500Hz의 샘플레이트로 측정된 실험동물의 EEG 및 ECG데이터는 Matlab프로그램을 통해 분석하였다. EEG는 50Hz의 저역통과 필터 후 shor-time Fourier transform(STFT) 알고리즘을 사용하여 분석하였다. STFT는 1초 간격으로 4초 Hamming window를 사용하여 0~50Hz 주파수 범위에 대해 0.25Hz 분해능을 가진 spectrogram을 그려 시간에 따른 주파수 변화를 분석하였다. ECG는 pan-tompkins 알고리즘을 사용하여 R peak를 검출하고 frequency domain에 대한 HRV 분석을 진행하였다. (LF = 0.15-0.6Hz, HF = 0.6-3Hz)

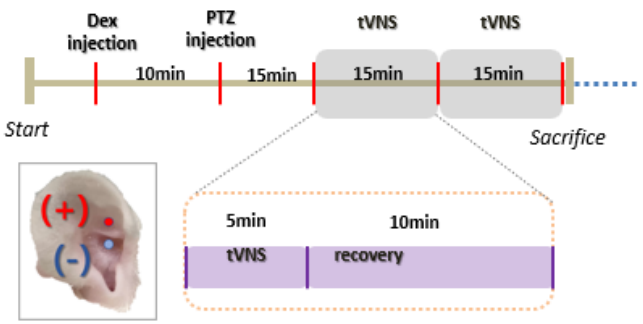


그림 1. Experimental protocol

3. 연구 결과

PTZ에 의해 마취된 rat의 EEG spectrogram파형은 0-5Hz 구간의 frequency power가 급격히 상승하는 것을 확인 할 수 있다. 이는 발작이 유발되어 나타나는 변화로 확인되지만, taVNS로 인한 뚜렷한 발작완화 효과를 확인할 수 없었다(그림2).

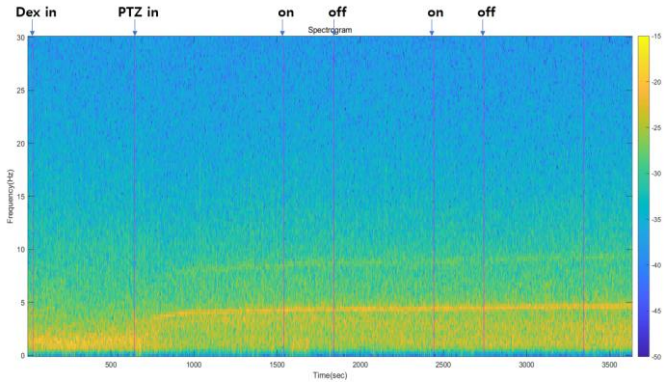


그림 2. Spectrogram

taVNS가 HRV의 frequency domain영역에 미치는 영향을 관찰하였다.

발작이 유발되었을 때, HRV의 뚜렷한 변화를 관찰하지 못했지만, normalized LF(%)및 LF/HF의 경우, 첫번째 자극(ON1)과 자극 이후(OFF1)와 비교하여 LF/HF ratio값은 OFF1보다 ON1에서 더 작았다. (ON1 : 0.1080±0.10, OFF1:0.1982±0.17). 또한 첫번째 자극 이후와 두번째 자극과 비교하였을 때 nLF값은 OFF1보다 ON1에서 더 작았다. (ON1 : 0.0915±0.78, OFF1 : 0.1512±0.12)

Normalized HF(%)의 경우, 첫번째 자극(ON1)과 자극 이후(OFF1)와 비교하여 nHF값은 OFF1보다 ON1에서 더 컸다. (ON1 : 0.9085±0.08. OFF1 : 0.8488±0.12)

첫번째와 두번째 자극 모두 자극 구간에서만 LF증가 및 HF감소 현상이 나타났지만, ON1과 OFF1에서만 통계적으로 유의미했다.

하지만 발작이 유발되었을 때(PTZ)와 자극 구간에서 일관성을 찾지 못했다(그림3).

이는 taVNS를 진행하였을 때, 교감신경 활성도가 감소하고 부교감신경 활성도가 증가함으로써 자율신경의 균형에 기여하는 것으로 보인다.

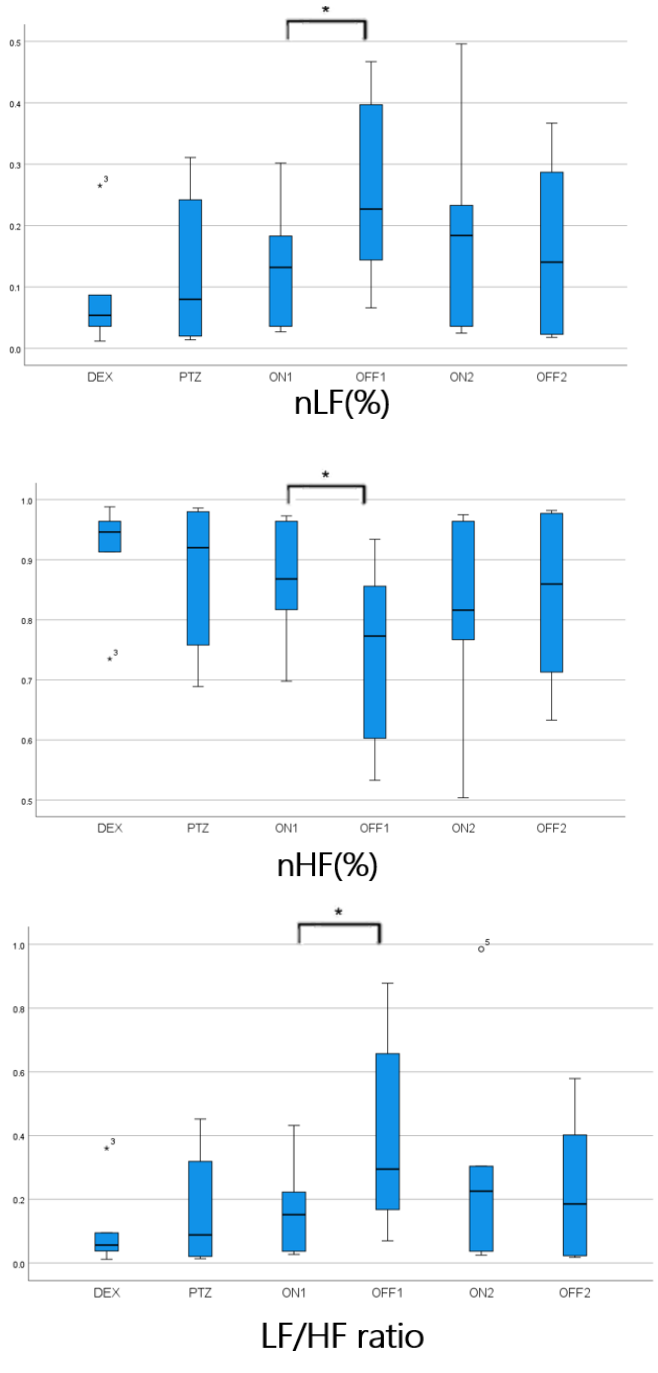


그림 3. Results of HRV analysis

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2022R1A2C2092821).

5.참고 문헌

[1] Persson, Håkan, Mats Ericson, and T. Tomson. "Heart rate variability in patients with untreated epilepsy." Seizure 16.6 (2007): 504-508.

[2] He, Wei, et al. "The anticonvulsant effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation is associated with balancing the autonomic dysfunction in rats." World Journal of Traditional Chinese Medicine 2.3 (2016): 48.

[3] Hilz, Max J. "Transcutaneous vagus nerve stimulation-A brief introduction and overview." Autonomic Neuroscience (2022): 103038.

[4] Geng, Duyan, et al. "The effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on HRV in healthy young people." PLoS One 17.2 (2022): e0263833.

P-049

인지기능 향상을 위한 최적의 경두개교류자극 기법 조사

이윤성[1,2], 최가영[1], 여동준[1,2], 황한정[1,2*]

고려대학교 전자정보공학과[1]

고려대학교 인공지능 스마트융합기술 융합전공[2]

Investigation of an Optimal Transcranial Alternating Current Stimulation Method to Improve the Cognitive Function

Y.-S. Lee[1,2], G.-Y. Choi[1], D.-J. Yeo[1,2], 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

[*]hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

In this study, we investigated the effect of two different transcranial alternating current stimulation (tACS) methods, single tACS (S-tACS) and high-definition tACS (HD-tACS) on cognitive function improvement. Eleven subjects participated in this study, and they performed three experiments on three different days according to stimulation conditions (S-tACS, HD-tACS, sham) in a random order. A mental arithmetic (MA) task was performed before and after the intervention during which electroencephalography (EEG) was measured. The performance of the MA task was significantly increased whereas the spectral power of a targeted frequency by tACS was significantly decreased (enhanced efficiency) after S-tACS compared to before S-tACS, but not for HD-tACS. The discrepancy between the results of S-tACS and HD-tACS might be the application location of tACS; S-tACS was applied on both parietal areas, but HD-tACS was only applied on the parietal area of the left hemisphere; the brain area closely related to performing MA is trans-callosal fiber connecting both hemisphere.

1. 연구 배경

경두개교류자극(transcranial alternating current stimulation: 이하 tACS)은 비침습적 뇌 전기 자극법으로 두피 표면에 미세한 교류 전류를 인가하여 신경세포의 활성 상태를 조절하는 기술이다. tACS는 크게 각각 하나의 양극(anode)과 음극(cathode) 전극으로 구성된 단일 경두개교류자극(single tACS: 이하 S-tACS)과 다수의 양극 혹은 음극 전극으로 구성된 고밀도 경두개교류자극(high-definition transcranial alternating current stimulation: 이하 HD-tACS)으로 구분된다. 이 중 HD-tACS는 S-tACS 대비 보다 좁은 영역에 자극을 집중하여 인가할 수 있다는 장점이 존재하기에 최근 HD-tACS를 통해 뇌파 변조 및 뇌의 기능적 변화를 유도하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 일례로, 최근 연구에서 인지기능과 관련 있다고 알려진 세타(theta) 대역의 자극 주파수를 가지는 HD-tACS를 인가하여 HD-tACS의 인지기능 향상 가능성을 확인하였다[1-2]. 선행연구에서는 HD-tACS가 뇌파 변조 혹은 뇌의 기능적인 변화를 유도하여 인지기능을 향상시킬 수 있음을 확인하였지만, 이미 인지기능 향상 효과가 있다고 알려진 S-tACS와 HD-tACS의 인지기능 향상 효과를 비교하여 인지기능 향상을 위한 최적의 자극 기법을 확인한 연구는 부족하다.

본 연구에서는 S-tACS와 HD-tACS의 인지기능 향상 효과를 비교하여 인지기능 향상을 위한 최적의 자극 기법을 확인하고자 하였다. S-tACS와 HD-tACS의 인지기능 향상 효과를 비교하기 위해 S-tACS 및 HD-tACS 전·후로 암산 과제 수행중의 행동 데이터와 뇌파(electroencephalography: 이하 EEG) 데이터를 측정하였다.

2. 연구 방법

본 실험은 11명의 피험자를 대상으로 진행하였다. 자극 조건에 따른 인지기능 향상 효과와 실질적인 자극 효과를 비교검증 하기 위해 자극 주파수를 개인의 특성을 고려한 개별자극 주파수(individual frequency: 이하 IF)로 설정하여 S-tACS, HD-tACS 및 sham 자극을 무작위 순서로 서로 다른 날에 인가 받았으며, 이때 최소 7일의 간격을 두고 실험을 진행하여 자극 조건 간의 효과 간섭을 방지하였다.

각 피험자는 자극 전·후로 화면에 제시되는 3자리 수에서 1자리 수를 10초 동안 반복적으로 빼는 반복 뺄셈 과제를 수행하였다. 모든 피험자는 해당 암산 작업을 자극 전·후로 각각 40 회씩 수행하였다. 이 때, 피험자는 10초 동안의 반복 뺄셈 과제를 수행한 후, 그 결과를 키보드를 통해 입력하였다. 자극 인가 전·후로 국제 10-20 시스템(international 10-20 system)을 기반으로 57개(S-tACS, sham) 및 58개(HD-tACS)의 두피 채널에서 뇌파를 측정하였다(그림 1). S-tACS 및 sham 자극 인가를 위해 양극, 음극전극을 각각 P3/P4에 부착하였으며, HD-tACS 인가를 위해 하나의 양극 전극과, 4개의 음극 전극을 각각 P3/CP1, CP5, POz, PO7에 부착하여(그림 1) 식염수에 적신 스펀지 전극을 통해 전류를 20분 동안 인가하였다[3-4].

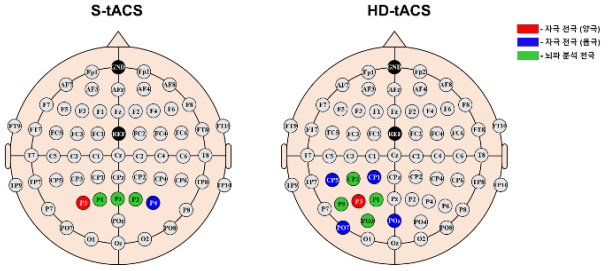


그림 1. 뇌파 분석 전극 및 자극 조건에 따른 전극 배치도

자극의 강도는 2 mA를 기준으로 개별 피험자가 느끼는 통증의 정도 및 안내섬광 유무에 따라 0.25 mA씩 줄여가며 개인별 자극강도를 설정하였으며, 이 때 최소 1 mA의 자극강도에서도 통증 혹은 안내섬광을 경험하는 피험자는 본 실험에서 제외하였다. 또한 자극 주파수의 경우 인지기능 향상을 위한 개인별 자극주파수를 결정하기 위해 자극 전 암산 과제 수행 동안의 뇌파 데이터를 활용하여 IF를 결정하였다. 이를 위해, 자극 인가 전에 측정한 뇌파 데이터를 기반으로 사건 관련 (비)동기화(event-related (de)synchronization: 이하 ERD/ERS) 분석을 수행하여 암산 과제 수행 시 후두엽 영역에서 두드러지게 나타나는 알파대역(8–13 Hz) 주파수 파워의 최대값을 가지는 주파수를 IF로 설정하였다.

자극 조건에 따른 인지 기능 향상 효과를 관찰하기 위해 자극 전·후 암산 과제 수행 중 측정한 뇌파 원신호에 공통 평균 기준 도출법(common average reference: CAR)과 4–50 Hz의 대역통과필터(band-pass filter)를 적용하였다. 이 후, 상대적으로 안구전도(electrooculography: EOG) 신호가 뚜렷하게 관찰되는 눈 주변의 Fp1, Fp2 전극을 기준으로 적응형 필터(adaptive filter)를 적용해 데이터 측정 시 유입된 EOG 신호를 제거하였다. 또한, 숫자 제시 시점 기준 -2 s 부터 10 s 구간에 대해 뇌파 데이터를 분할(epoch)하였으며, 필터링 이후에도 잔존하는 동잡음 성분을 제거하기 위해 ±75 μV 이상의 값을 가지는 과제 수행 구간은 분석에서 제외하였다. 이후, 분할한 데이터를 기반으로 주파수 분석을 수행하여 산출된 각 단일 시행 별 ERD/ERS 패턴을 육안으로 확인하여 미처 제거되지 못한 동잡음이 포함된 과제 수행 구간 또한 분석에서 제외하였다. 암산 과제 수행시 나타나는 특성인 후두엽 영역의 ERS 패턴과 자극으로 인해 가장 큰 뇌파 패턴의 변화가 예상되는 후두엽 영역의 채널을 분석에 사용하여 자극 전·후로 나타나는 뇌파 패턴 변화를 확인하였다(그림 1). 각 피험자의 IF±3 Hz 대역의 ERD/ERS 값을 평균하여 정량화하였으며, 행동 데이터의 경우 측정된 암산 정확도와 1회 암산당 소요 시간을 사용하여 기술척도(skill index: 정확도/암산 시간)를 산출하였다. 산출한 자극 전·후 IF±3 Hz 대역의 ERS 값과 기술 척도 값에 대해 윌콕슨 부호 순위 검정(Wilcoxon signed rank test)을 사용하여 통계적 유의성을 검토하였다.

3. 연구 결과

그림 2는 자극 조건에 따른 기술 척도에 대한 전체 피험자 평균 결과를 나타낸다. 세 가지 자극 조건 중 S-tACS 조건에서 자극 전 대비 후에 기술 척도가 유의미하게 증가하는 것을 확인할 수 있었으나(Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$) HD-tACS 조건과 sham 조건에서는 자극 전 대비 자극 이후 유의미한 기술 척도의 변화를 확인할 수 없었다(Wilcoxon signed rank test, $p > 0.05$).

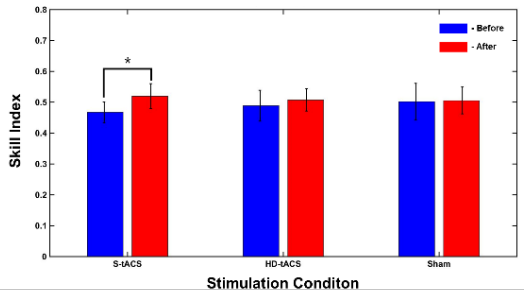


그림 2. 자극 조건에 따른 평균 기술 척도

그림 3은 자극 조건에 따른 IF±3 Hz 대역에 대한 평균 ERD/ERS 값을 나타낸다. S-tACS를 인가하였을 경우 자극 전 대비 자극 후, 유의미하게 ERS 값이 감소(Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$)하는 것을 확인할 수 있었지만 HD-tACS 및 sham 조건의 경우 통계적으로 유의미한 변화를 확인할 수 없었다(Wilcoxon signed rank test, $p > 0.05$).

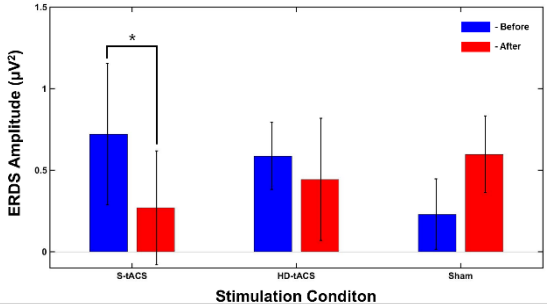


그림 3. 자극 조건별 후두엽 영역에 대한 IF±3 Hz 대역의 평균 ERS 값

본 연구에서는 세 가지 자극 전·후로 측정한 인지 과제 수행 중의 뇌파 데이터를 기반으로 자극 조건에 따른 인지 기능 향상 효과와 뇌파 패턴 변화를 정량적으로 검토하였다. 그 결과, S-tACS 인가 이후 기술 척도 값이 유의미하게 증가함을 확인할 수 있었다. 특히, 기존의 일반적으로 사용되는 S-tACS 조건에서 자극 후에 평균 ERS 값이 유의미하게 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 암산 과제와 연관이 있다고 알려진 좌측 두정엽 위치에 대해서만 자극이 인가되는 HD-tACS 대비 양측 두정엽 위치에 자극이 인가되어 두 반구 사이에 전류 경로가 생성되는 S-tACS가 더 적은 뇌 자원을 사용하여 인지기능 향상에 보다 우수한 성능을 보인 것으로 보인다. 다만, 본 연구에서는 자극이 뇌파 패턴에 미치는 영향을 주파수 분석만을 통해 확인하였기에, 추후 연구에서는 주파수 분석뿐만이 아니라 뇌의 기능적 연결성 또한 확인하여 자극 조건에 따른 S-tACS 및 HD-tACS의 인지 기능 향상 효과를 조사하고자 한다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2019년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No.2019R1I1A3A01060732).

5. 참고 문헌

[1] D. W. Zhang, A. Moraidis, T. Klingberg. "Individually tuned theta HD-tACS improves spatial performance." *Brain stimulation,* Vol 15, p.1439-1447, 2022

[2] S. Lang, L. S. Gan, T. Alrazi, O., Monchi. "Theta band high definition transcranial alternating current stimulation, but not transcranial direct current stimulation, improves associative memory performance." *Scientific reports*, Vol 9, p.1-11, 2019

[3] T. Neuling, S. Wagner, C. H. Wolters, T. Zaehle, and C. S. Herrmann. "Finite-element model predicts current density distribution for clinical applications of tDCS and tACS." *Frontiers in psychiatry,* Vol 3, p83, 2012

[4] N. Jaušovec, and K. Jaušovec. "Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS)." *Biological psychology*, Vol *96*, p.42-47, 2014

P-050

손목 근골격계 질환을 위한 스마트 진단 및 재활 관리 플랫폼 개발

최수영[1], 이동규[1], 권오원[1], 이학[2], 박찬용[1,*]

[1]한국기계연구원 대구융합기술연구센터 의료기계연구실

[2]경북대학교 기계공학부

Development of Smart Diagnosis and Rehabilitation Management platform for wrist musculoskeletal disorders

Su Young Choi[1], Dongkyu Lee[1], Ohwon Kwon[1], Hak Yi[2], Chanyong Park[1,*]

[1]Department of Medical Device, Korea Institute of Machinery & Materials (KIMM), Daegu 42994, Korea

[2]School of Mechanical Engineering, Kyungpook National University, Bukgu, Daegu 42415, Korea

[*]chanyongpark1003@kimm.re.kr

Abstract

With the rapid development of IT, the increasing use of smart devices has led to a rise in wrist musculoskeletal diseases, including Carpal Tunnel Syndrome and De Quervain's tenosynovitis. However, patients often find it difficult to self-diagnose these disorders, resulting in missed treatment opportunities. In this study, we developed a smart diagnosis and rehabilitation management platform that use a strain, pressure, and IMU sensor to enable users to monitor and recognize the risk of wrist musculoskeletal disorders in their daily lives.

1. 연구 배경

IT 기술의 발전과 함께 스마트 기기는 연령과 관계없이 다양한 분야에서 활용되고 있다. 하지만 최근 스마트 기기의 보급으로 인한 과도한 사용으로 인해 손목에 많은 무리가 발생해 손목터널증후군(Carpal Tunnel Syndrome; CTS) 또는 손목 건초염(De Quervain's tenosynovitis)과 같은 손목 근골격계 질환이 증가하고 있다[1]. 손목터널증후군은 수근관 정중 신경의 비정상적인 압박으로 발생하는 질병이며, 손목 건초염은 힘줄 주위의 혈액 조직에 생긴 염증으로 발생하는 질병이다. 손목 부위의 근골격계 질환은 환자 스스로 위험성을 진단하기는 어렵기 때문에 제때 치료를 받지 못하는 경우가 많다[2].

기존의 손목 근골격계 질환을 진단하기 위하여 이학적 검사, 초음파, 근전도, 그리고 신경전도기반의 다양한 연구들이 수행되어왔다. 초음파, 근전도, 신경전도기반의 검사는 손목터널증후군을 정확하게 진단할 수 있으나, 진단을 위해 고가의 진단 기기와 훈련된 임상병리사가 요구되기 때문에 반드시 병원에 방문해야 한다는 한계점이 있다[3].

이 외에도 의료기기를 사용하지 않고 의사가 직접 관찰하는 이학적 검사가 있다. 대표적으로 사용되는 방법은 Phalen's test, Finkelstein's test, 그리고 Brunelli's test가 있다. Phalen's test는 완관절을 90°로 꺾을 때 정중신경 부위에 통증이나 저림이 유발되는 지를 관찰하며 상기의 증상이 유발되면 양성으로 판정한다. Finkelstein's test는 엄지를 꺾은 후 나머지 손가락들이 그 위를 감싸 쥐도록 한 다음 손목을 척골 쪽으로 꺾는 움직임을 통해 통증이 악화되는지 관찰하여 상기의 증상이 유발되면 양성으로 판정한다. Brunelli's test는 손을 요골편위 상태로 유지하고 외전 상태에서 엄지손가락을 강제로 펴도록하여 통증이 악화되는지 관찰하여 상기의 증상이 유발되면 양성으로 판정한다. 이러한 이학적 검사들은 환자의 재활치료에 따른 치료정도를 분석하기 위해 이용된다. 그러나, 이학적 검사는 의료진의 관찰 진단에 의존하며, 근골격계 질환의 정도 및 재활치료 효과에 대한 정량화 분석이 어렵다.

본 연구에서는 strain sensor, pressure sensor, 그리고 IMU sensor를 이용하여 일상생활 중 사용자가 스스로 손목 근골격계 질환의 위험성을 인지하고 재활 치료 후 치료 효과를 관찰할 수 있는 스마트 진단 재활 관리 플랫폼을 개발하였다(**그림 1**). 개발된 sensor 모듈은 IMU sensor를 통해 이학적 검사를 위한 손 동작을 인식한 후 strain sensor와 pressure sensor를 통해 손목 회전 각도 및 저항력을 측정하였으며, 측정된 데이터는 보정 알고리즘을 통해 정량화되었다. 이학적 검사를 통해 플랫폼의 임상적 적용 가능성을 확인했으며, 해당 결과는 스마트폰 앱을 통해 시각화하였다.



그림 1. 손목 근골격계 질환을 위한 스마트 진단 및 재활 관리 플랫폼

2.연구 방법

Phalen's test와 Finkelstein's test에서 이용되는 손목의 회전각을 측정하기 위해 strain sensor (Spectra Symbol, UT, USA)를 사용하였으며, sensor의 회전 각도에 따른 저항 값을 0~90°로 변화시켜가며 측정하였다. Brunelli's test에서 이용되는 저항력을 측정하기 위해 pressure sensor (Marveldex, Bucheon, South Korea)를 사용하였으며, 무게에 따른 저항 값을 0.05~2 kg으로 변화시켜가며 측정하였다. 손 동작을 인식하기 위해서 IMU sensor (Adafruit, NY, USA)를 사용하였으며, 손 동작에따른 head, roll, 그리고 pitch를 측정하였다.

각 sensor에서 수집된 데이터를 수집 및 분석할 수 있는 아키텍쳐기반의 모듈을 제작한 후(**그림 2**), Phalen's test, Finkelstein's test, 그리고 Brunelli's test를 통해 평가되었으며, 결과는 제작된 스마트폰 앱을 통해 확인하였다.

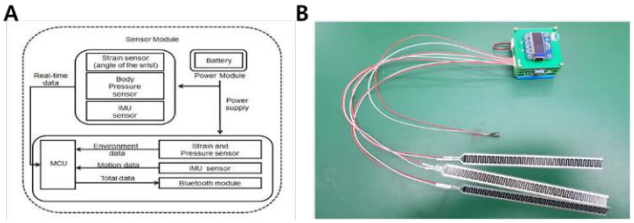


그림 2. (A) Sensor 모듈의 아키텍쳐, (B) Sensor 모듈

3.연구 결과

Strain sensor와 pressure sensor의 민감도와 반복성을 확인하기 위해 변수에따른 저항값을 측정해보았다. Strain sensor는 0~90°까지 정량화 되었으며, 수집된 데이터를 linear fitting을 통해 보정할 시, 결정계수(R^2)는 0.95이며, 변동계수(Coefficient of variantion; CV)는 4.58%이다(**그림 3. A**). Pressure sensor는 0.2~2 kg까지 정량화 되었으며, 수집된 데이터를 logarithmic curve fitting을 통해 보정할 시, 결정계수는 0.99이며, 변동계수는 2.06%이다(**그림 3. B**). 이를 통해 두 sensor 모두 측정된 값이 실제 값이 유사하며, 높은 반복성을 보이는 것을 확인하였다.

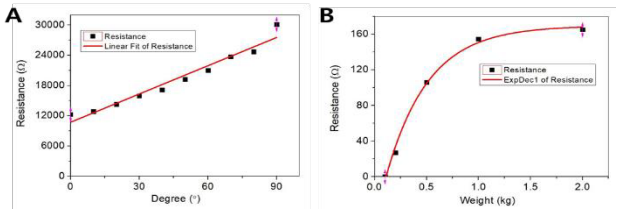


그림 3. Sensor의 민감도 및 반복성; (A) 각도에따른 strain sensor의 저항 값 (B) 무게에따른 pressure sensor의 저항 값

손 동작을 인식하기위해 Phalen's test와 Finkelstein's test의 손 동작에서 발생하는 IMU sensor의 head, roll, pitch 데이터를 3차원 좌표상에 그래프로 나타내었다(**그림 4**). Phalen's test는 완관절을 90도로 굴곡시키는 과정에서 roll이 크게 증가한 반면, Finkelstein's test는 엄지를 굴곡하는 과정에서 pitch의 값이 증가하였으며, 손목을 척골 쪽으로 편향시키는 과정에서 head의 값이 크게 증가하였다. 이를 통해 Phalen's test와 Finkelstein's test의 손 동작을 IMU sensor를 이용하여 정확하게 구분할 수 있었다.

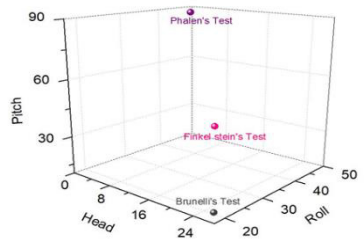


그림 4. 손 동작에따른 IMU sensor 값의 3D 그래프

제작된 sensor 모듈의 임상적 적용 가능성을 확인해보기위해 이학적 검사 방법인 Phalen's test, Finkelstein's test, 그리고 Brunelli's test를 통해 각도 및 힘의 변화를 측정해보았다(**그림 5**). 그 결과 각 test시 변화하는 손목의 회전 및 저항력에따라 각도와 힘이 변화하는 것을 정량적으로 측정할 수 있었다. 그러므로 sensor 모듈을 이용하여 이학적 검사를 정량적으로 측정함으로써 환자의 상태를 보다 정확히 진단할 수 있으며, 치료 경과를 분석할 수 있다.

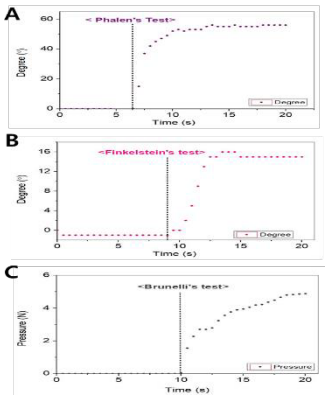


그림 5. 이학적 검사에따른 sensor 모듈의 동작 평가; (A) Phalen's test 시 시간에따른 각도 변화, (B) Finkelstein's test시 시간에따른 각도 변화, (C) Brunelli's test시 시간에따른 힘 변화

일상생활 중 사용자가 스스로 손목 근골격계 질환의 위험성을 인지하기 위해 스마트폰 앱을 개발하였다. 개발된 앱은 sensor 모듈의 데이터를 사용자가 쉽게 확인하기위해 모듈의 블루투스를 이용하여 스마트 기기에 무선으로 연결하고, 모듈로부터 획득된 데이터를 표시 및 시각화하였다(**그림 6**).



그림 6. 손목 근골격계 질환의 위험성 인지를 위한 스마트폰 앱

본 연구에서 개발된 플랫폼은 향후에 진단과 더불어 치료 기능이 부가된 모듈을 제작하여 일반 가정에서도 실시간으로 손목 근골격계 질환을 진단하고 치료할 수 있는 가정용 통합관리 플랫폼으로 이용될 수 있다

4. Acknowledgements

이 연구는 Korea Institute of Machinery & Materials (KIMM, NK244D) 와 National Research Council of Science & Technology (NST, OD2360)의 과제의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] iNal, Esra Erkol, et al. "Effects of smartphone overuse on hand function, pinch strength, and the median nerve." *Muscle & nerve*, Vol 52, No.2, p.183-188, 2015

[2] Seo, J. Y., et al. "Implementation of the carpal tunnel syndrome preventive system based on wrist motion recognition." *Journal of the Institute of Electronics and Information Engineers*, Vol 56, No.12 p.75-82, 2019

[3] Wipperman, Jennifer, and Kyle Goerl. "Carpal tunnel syndrome: diagnosis and management." *American family physician*, Vol 94, No.12, p.993-999, 2016.

P-051

심박변이도 기반 운전자 집중도 진단을 위한 예비연구

김상혁[1*] · 허효영[*] · 이수민[*] · 백현재[*]
순천향대학교 의공학과[1]

A Preliminary Study for Diagnosis of Driver Concentration Using Heart Rate Variability

SangHyuk Kim[1*] ,Hyo yeong Heo [*] ,SuMin Lee [*] Hyun Jae Baek[*]
Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea
[*]hjback@sch.ac.kr

Abstract

This study aims to provide guidelines for determining whether a driver is driving with concentration or without concentration, despite looking straight ahead, using electrocardiogram (ECG) signals as a biomarker. The heart rate variability (HRV) analysis was conducted to compare ECG signals of drivers who were concentrating and those who were not while driving using a Hyundai driving simulator. During the experiment, the experimenter monitored whether the participants were looking straight ahead using an eye tracker from PupilLab. Five participants completed three experiments each, consisting of concentrated and non-concentrated driving situations. The R-peak detection algorithm was used to detect peaks in the ECG signals, and the HRV analysis algorithm was used to detect eight features, including HF, HFn, LF, LFn, M_HR, SDNN, RMSSD, and Pnn50. The study concluded that there is a difference in the HRV components of ECG signals between drivers who are concentrating while driving straight ahead and those who are not. This study is a preliminary study on monitoring drivers' concentration using biomarkers, and future research plans to measure biomarkers non-invasively and remotely.

1. 연구 배경

운전자 부주의는 도로교통안전사고의 주요 원인 중 하나이다. 운전자가 긴장이 풀리거나 지루함 등으로 집중력을 잃게 되면 사고 위험이 크게 증가할 수 있다. 따라서 운전자의 집중도를 측정하여 운전 중인 사람들의 안전을 보장하고 도로 교통사고를 줄이는 것이 최근 중요한 주제가 되고 있다. 선행 연구들에서는 운전자의 집중도를 추정하기 위해서 Eye Tracker를 이용해서 운전자의 집중 상태를 파악하는 것이 대부분이다. 하지만 해당 방식은 운전자가 정면을 주시하지만 운전에 집중을 하고 있는 상황에서는 반영이 되지 않는다. 해당 방식의 문제점을 해결하고자 최근 생체신호를 이용하여 운전자의 집중도를 측정하는 연구가 활발하게 진행되고 있으며[1][2][3] 생체신호를 이용하여 집중도를 추정하는 방법 또한 많이 연구되고 있다. 심전도를 분석하는 방법 중 가장 대표적인 방법은 HRV(Heart rate variability) 분석이다. HRV란 심박변이도를 의미하며 하나의 심장 주기로부터 다음 심장 주기 사이의 변이를 말한다. 심박수의 변화는 자율 신경계의 균형 및 활성도를 파악하는데 중요한 지표가 되기 때문에 HRV 분석을 통해서 운전자의 집중 상태를 확인하기에 매우 적당한 분석이다. 본 연구에서는 운전 시뮬레이터 장치에서 운전 중인 사용자의 ECG를 측정하고 해당 ECG를 HRV 분석을 통하여 집중과 비집중을 비교해 보고자 한다.

2.연구 방법

2-1 실험 장비

본 연구에 사용한 측정 장비는 레퍼런스 장비인 BIOPAC 사의 MP160을 사용하였고 심전도는 양쪽 손목에서 ECG 1 Leads 방식으로 측정되었다. 연구는 세팅된 운전 시뮬레이터에서 진행되었다. 본 연구는 순천향대학교 IRB의 승인을 받아 진행하였다.(IRB No. 1040875-202211-SB-122)

2-2 실험 방법

모든 피험자는 심박수에 영향을 미치는 흡연, 알코올 섭취, 카페인 섭취는 하지 않고 실험 전날 충분한 수면을 취한 후 실험을 진행하였다. 본 연구에서는 피험자 5명이 1명당 3번씩 운전 시뮬레이터에서 집중을 하면서 운전을 하는 상황과 집중을 하지 않고 다른 생각을 하며 운전을 하는 상황 각각 5분 이상의 ECG 신호를 습식 전극인 Ag/AgCL을 신체에 부착하여 측정하였고 두 상황 모두 아이트래커를 통해서 관리자가 정면을 주시하고 있는지 확인하며 진행하였다.



Fig. 1 Wearing an eye tracker in a driving simulator

2-3 신호 추출 및 분석

해당 방식으로 취득한 5분 이상의 데이터 30개는 R-peak detection algorithm을 통해서 HRV 분석 준비를 마쳤다.

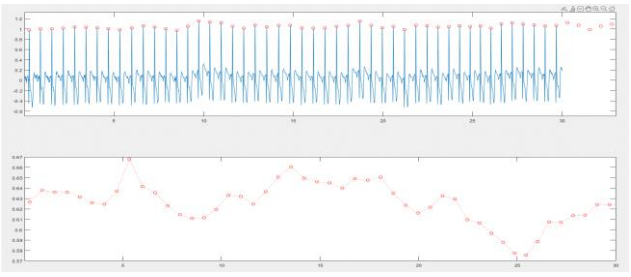


Fig. 2 ECG R-peak detection algorithm to detect peaks.

Heart Rate Variability Analysis algorithm을 통해서 ECG의 시간 영역, 주파수 영역의 특징 중 8개의 특징(HF, HFn, LF, LFn, M_HR, SDNN, RMSSD, Pnn50)을 추출하여 비교 분석을 진행하였다.

3. 연구 결과

3.1 결론 및 해석

심전도는 개인별 표준편차가 큰 신호이기 때문에 본 연구에서 목표로 하고자 하는 운전자가 집중하면서 운전하는 상황과 집중하지 않고 운전하는 상황을 비교해 보기 위해서는 심전도 HRV 분석 결과를 개인별로 분석해 보는 것이 좋다.

HF	HFn	LF	LFn	M_HR	SDNN	RMSSD	pNN50	
0.000544	33.51237	0.00076	66.48763	87.14855	45.84819	52.65669	5.880382	1-Ym
0.000869	48.93675	0.000906	51.06325	71.86048	60.46421	64.13645	22.53468	2-Ym
0.000866	53.24645	0.000818	46.75355	81.84022	62.71056	50.4763	9.964207	3-Ym
0.000122	20.19692	0.000483	79.80308	78.39632	39.3851	21.4217	1.055717	4-Ym
0.000354	15.11476	0.000183	15.11476	6.407534	11.30336	18.18306	9.201649	표준편차
0.0006	38.97312	0.000742	61.02688	79.8114	52.10202	47.17278	9.858745	평균
HF	HFn	LF	LFn	M_HR	SDNN	RMSSD	pNN50	
0.001002	47.02614	0.001008	52.97386	82.1213	63.80735	84.5294	10.26513	1-Nm
0.000935	34.17632	0.001794	65.82368	76.71238	69.59636	61.14672	16.08624	2-Nm
0.000609	20.1019	0.002439	79.8981	82.64629	68.42174	45.52952	10.62658	3-Nm
0.000113	16.39948	0.000581	83.60052	78.36658	40.03962	23.3921	1.437484	4-Nm
0.000406	14.01142	0.000826	14.01142	2.885216	13.84508	25.76316	6.060644	표준편차
0.000665	29.42596	0.001455	70.57404	79.96164	60.46627	53.64943	9.603859	평균

Fig. 3 Tabled the drivers' HRV components

모든 피험자의 HRV 성분을 추출하여 개인별로 추출했을 때 8개의 특성 모두 선형적인 변화를 보였다. 집중 상황 기준으로 비집중 상황 시 각 항목에 대해서 변화율을 분석한 결과 약 HF는 +11%, HFn는 -24%, LF는+96%, LFn는+16%, M_HR는+0.2%, SDNN는+16 %, RMSSD는+14%, Pnn50는 -3%인 것을 확인할 수 있다.

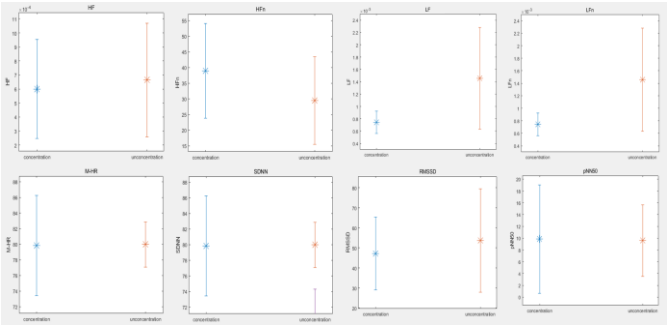


Fig. 4 Organize the driver's HRV components in a graph

주파수 영역에서의 HRV 분석에서 normLF는 SNS 활성도를 반영하고, normHF는 SNS와 부교감 신경계(Parasympathetic nervous system; PNS)의 활성도 모두를 반영한다.

3.2 고찰

본 연구에서는 운전자가 집중해서 운전할 때와 집중을 하지 않을 때를 기준으로 심전도의 HRV 분석을 통해서 성분 차이가 있는지 보는 예비 연구이다. 집중을 한다는 것에 기준을 잡는 것이 어렵지만 본 연구에서는 아이 트래커를 사용해 사용자가 전방을 주시하고 있는지 모니터링을 하면서 진행하였다. 이후 취득한 데이터를 분석해 본 결과 집중 상황과 비집중 상황에서의 성분 차이가 확인이 되었고 이 결과는 향후 연구에서 기여할 것이라고 생각한다. 향후 운전자 시뮬레이터에서 무구속, 비접촉으로 심전도를 취득[4]해서 성분을 검출하여 운전자의 불편함을 최대한 줄이면서 비집중 상황 사전에 경고를 주는 방향으로 연구를 수행하고자 한다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2023년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구입니다. (No. NRF-2022R1A2C1092048)

본 과제(결과물)는 2023년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업의 결과입니다.(2021RIS-004)

5.참고 문헌

[1] Kim Joo-hyun, (2010), Autonomic system which assessed by HRV during attention, (Master's thesis in Korea).

[2] Dong Won Lee, Sangin Park, Mincheol Whang.(2018).The Recognition Method for Focus Level using ECG(electrocardiogram).JOURNAL OF THE KOREA CONTENTS ASSOCIATION,18(2),370-377.

[3] Ki-Hwan Chon, Ju-Young Oh, Sun-Hee Park, Yeon-Man Jeong, Dong-Il Yang.(2010).A Study on Algorithm of Emotion Analysis using EEG and HRV.Journal of the Korea Society of Computer and Information ,15(10),105-112.

[4]Dohyeon Han, Sanghyuk Kim, Singuk Mun, Hyun Jae Baek.(2022).Unrestrained and Non-contact Driver ECG Monitoring System.대한기계학회 춘추학술대회,(),2813-2815.

P-052

격리 중환자실 내 인공호흡기 모니터링을 위한 카메라 설정 최적화

김수현[1,*], 최경민[1], 박이슬[1], 주세경[1,**]

[1]울산대학교 의과대학 의공학교실

Optimize camera setup for multi-modal usable monitoring systems in isolated intensive care units

Su Hyeon Kim[1,*], Kyungmin Choi[1], Yi Seul Park[1], 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, Korea

[*]tngus9874@amc.seoul.kr , [**]sgjoo@amc.seoul.kr

Abstract

In this study, we propose a remote monitoring system to support patient monitoring in isolated intensive care units. Experiments were conducted for each camera location according to the location of five obstacles. The image quality evaluation used the Structural Similarity Index (SSIM), achieving a score of 0.828 when using four cameras, and 0.804 when using two cameras. This minimizes the inconvenience and cost of using multiple cameras. It is a system that can monitor not only ventilators but also medical equipment used in isolated intensive care units

1. 연구 배경

지난 2019년 12월 중국에서 발생한 코로나바이러스 대유행은 전 세계 수백만 명의 사람들에게 영향을 미쳤으며, 현재까지 약 7억 6천만 명의 확진자가 발생했다. 백신 접종과 공중 보건 조치에도 불구하고 코로나바이러스 감염자 수는 계속 증가하고 있으며, 새로운 돌연변이 변종이 발견되고 있다. 코로나바이러스는 주로 호흡기에 영향을 미쳐 산소 지원이 필요한 심각한 증상을 유발하고 있다. 또한, 최근 전염성이 높은 결핵, 콜레라, 간염, 폐렴 등의 바이러스 감염의 질병들이 계속해서 보고되고 있으며, 전파력이 강하고 치료가 어려운 경우도 많다. 이와 같은 감염을 예방하기 위해 환자를 격리하여 치료하게 되며 중증 환자의 경우 격리 중환자실에서 치료받는다. 코로나바이러스 중환자의 경우 폐가 손상되어 호흡곤란이 발생하는 경우가 많아 인공호흡기를 부착하게 된다. 또한, 호흡 부전으로 사망한 환자들도 많다 [1]. 집중 치료가 필요한 환자의 경우, 환자 치료를 위한 인공호흡기(Ventilator), 주입 펌프(Infusion pump), 심폐보조장치(ECMO), 지속적 신대체요법(CRRT) 등 다양한 장비들이 있는 격리 중환자실이 필수적이다.

중환자실에서 여러 생명 유지 시스템을 사용하는 것은 환자를 관리하고 상태를 개선하는 데 중요하다. 의사, 간호사와 같은 의료진들은 개인용 보호 장비(PPE) 착용 후 격리된 중환자실에 들어가서 환자들의 상태를 확인하고 적절한 조치를 취해야 한다. 이때 격리중환자실 외부와 내부에 있는 의료진들 사이의 의사소통도 어렵다고 한다. 또한, 의료진들이 개인용 보호 장비를 착용하지만 바이러스 감염 확률이 높다 [2]. patient monitor에서 제공하지 않는 장비들의 주요 데이터를 모니터링하기 위해서는 감염 위험에도 불구하고 격리중환자실 내부에서 장비들을 직접 확인해야 한다.

격리 중환자실 내부에 있는 다양한 장비들을 원격 모니터링하는 시스템 개발을 통해 환자 상태를 지속적으로 확인 가능할 것으로 기대된다. 본 연구에서는 카메라를 이용한 인공호흡기 모니터링 시스템을 개발하고 카메라의 다양한 개수와 위치에 대한 결과를 비교하여 최적의 시스템 설정을 결정하였다.

2.연구 방법

2.1. 시스템 구성

본 연구는 국내 병원 중환자실에서 주로 사용되고 있는 Marquet 사의 Servo-i 인공호흡기를 대상으로 시스템을 구현하였으며, 카메라 시스템 구현을 위해 파이썬 기반의 컴퓨터 비전 라이브러리인 OpenCV를 사용하였다. 개발된 인공호흡기 모니터링 시스템은 4개의 저광각 카메라 모듈(2MP Sony IMX291, Arducam)과 Servo-i 인공호흡기(Getinge AB, Gothenburg, Sweden)로 구성되어 있다.

카메라는 그림 1과 같이 인공호흡기 화면의 네 모서리(좌하단, 우하단, 좌상단, 우상단)에 위치하며 인공호흡기 화면으로부터 16cm 떨어져 있다.

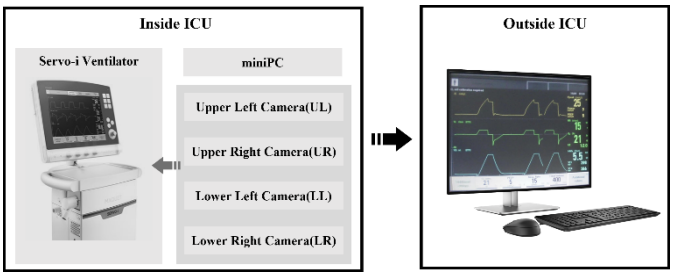


그림 1. 시스템 구성도

2.2. 영상 처리

카메라를 통해 얻어진 영상은 그림 2와 같이 4단계로 처리한다. 먼저, 카메라 설치 후 체커보드를 이용하여 카메라 렌즈 방사 왜곡을 보정하였다. 원본 영상에서 인공호흡기 화면만 얻기 위해 원근 변환이 사용되었다 [3]. 각 다른 시점에서의 이미지 정합을 위해 RANSAC (Random Sample Consensus) 알고리즘을 사용하였다. 이 알고리즘은 영상들의 픽셀 값을 분석하고 최소 제곱법을 적용하여 공통된 특징을 식별하게 된다 [4]. 마지막 단계에서 픽셀값에 가중치를 곱하여 영상을 결합하였다.

장애물 위치	카메라 위치 별 SSIM score								
	LL+LR	LL+UR	LR+UL	UL+UR	LL+LR+UL	LL+LR+UR	LL+UL+UR	LR+UL+UR	LL+LR+UL+UR
좌하단 (LL)	0.75	0.75	0.82	0.81	0.80	0.75	0.73	0.84	0.81
우하단 (LR)	0.76	0.81	0.73	0.82	0.76	0.73	0.82	0.71	0.84
좌상단 (UL)	0.84	0.85	0.78	0.70	0.75	0.85	0.71	0.75	0.83
우상단 (UR)	0.90	0.72	0.85	0.71	0.85	0.77	0.83	0.75	0.80
중앙	0.77	0.72	0.71	0.75	0.86	0.79	0.81	0.72	0.86
평균	0.804	0.770	0.778	0.758	0.804	0.778	0.780	0.754	**0.828**

표 1. 장애물 위치에 따른 카메라 위치 별 SSIM score

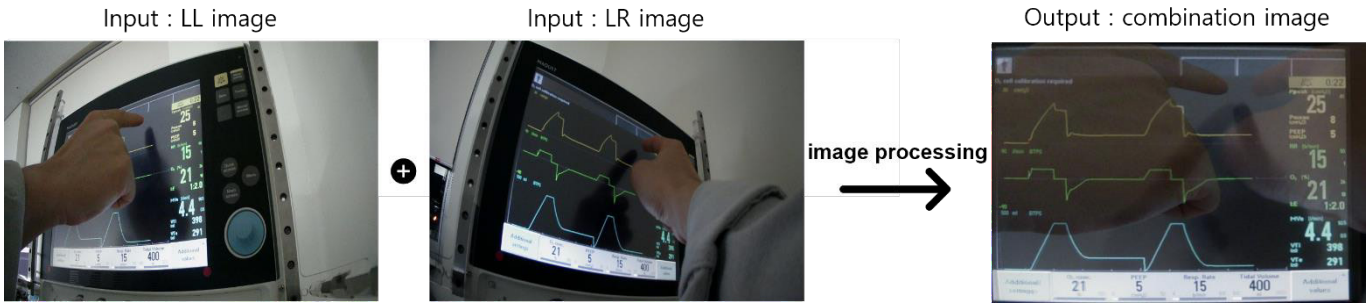


그림 3. 2대의 카메라를 사용하였을 때의 결과

카메라의 위치 및 개수 설정과 장애물 위치를 변경하여 실험을 진행하였다. 카메라는 2대, 3대, 4대일 경우와 각 모서리에 장애물이 있는 경우에 대해서 실험을 반복적으로 진행하였다.

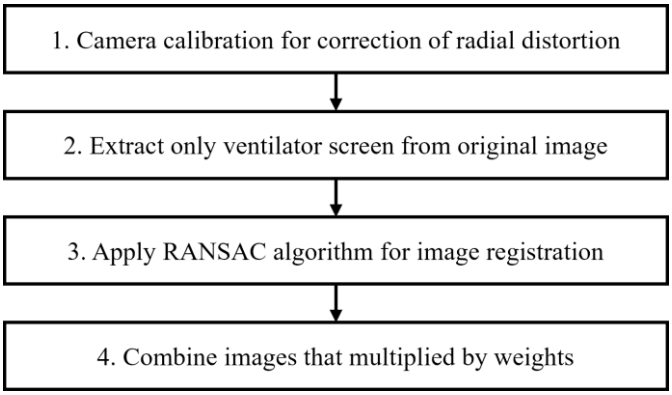


그림 2. 영상 처리 4단계 과정

2.3. 영상 평가

영상 품질 평가를 하기 위해 Structural Similarity Index Measure (SSIM)을 사용했다. SSIM은 휘도, 대비 및 이미지 구조를 기준으로 두 이미지 간의 유사성을 측정하는 데 사용되는 방법이다.

$$SSIM(x,y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + C_1)(2\sigma_{xy} + C_2)}{(\mu_x{}^2 + \mu_y{}^2 + C_1)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + C_2)} \quad (1)$$

$$C_1 = (k_1 L),\ C_2 = (k_2 L),\ L = 2^{bit\ per\ pixel} - 1$$

3. 연구 결과

각 장애물의 위치와 카메라 설정에 따른 SSIM 결과이다 (표 1). 4대의 카메라를 사용하였을 때 최고의 성능을 보여주었다. 그림 3은 두 대의 카메라를 사용하였을 경우의 결과이다. 왼쪽 이미지와 같이 일부 장애물이 화면의 주요 수치 데이터를 가렸지만, 오른쪽의 이미지 처리 결과는 정보 손실 문제가 해결되었음을 나타낸다.

본 연구는 통해 카메라를 통해 장애물이 있는 경우에도 인공호흡기를 모니터링할 수 있으며, 다양한 장비에도 적용이 가능할 것으로 보인다. 환자 상태를 지속적으로 확인 가능하며, 이를 통해 여러 대의 카메라를 사용하는 불편함과 비용을 최소화할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국과학기술정보통신부가 지원하는 National Research Foundation of Korea (NRF)을 통해 한국 첨단 연구 프로그램의 지원을 받아 수행하였음. (2020M3H8A1115031).

5.참고 문헌

[1] T. Montrief, M. Ramzy, B. Long, M. Gottlieb, and D. Hercz, "COVID-19 respiratory support in the emergency department setting," American journal of emergency medicine, vol. 38, no. 10, pp. 2160-2168, 2020

[2] G. Yang et al., "Keep Healthcare Workers Safe: Application of Teleoperated Robot in Isolation Ward for COVID-19 Prevention and Control," Chinese Journal of Mechanical Engineering, vol. 33, no. 1, 2020

[3] J. Mezirow, "Perspective transformation," Adult education, Vol. 28, No. 2, p. 100-110, 1978

[4] K. G. Derpanis, "Overview of the RANSAC Algorithm," *Image Rochester NY*, Vol. 4, No. 1, p. 2-3,

P-053

스마트워치에서 흉부리드 심전도 생성

최현화[1*], 최경민[1], 윤기원[1], 김한나[1] 주세경[1**]

[1]울산대학교 의과대학 의공학교실

Generating Chest-lead Electrocardiogram from smartwatch

Hyeonhwa Choi[1*], Kyungmin Choi[1], Gi-won Yoon[1], Hannah Kim[1], 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.

[*]1303hyeon@gmail.com, [**]sgjoo@amc.seoul.kr

Abstract

The purpose of this study is to compare electrocardiogram (ECG) data obtained from a smartwatch with chest leads obtained through a standard 12-lead electrocardiogram. Since the electrocardiogram obtained from the smart watch is a single-lead electrocardiogram, a chest lead signal is generated using a Generative Adversarial Network (GAN). Mean squared error (MSE) and Fréchet distance (FD) scores were used for comparison between the generated signal and the actual chest lead signal. Mean squared error (MSE) values are relatively small, indicating that the differences between the signals are not significant, and the Fréchet distance (FD) score indicates that the generated ECG signal is well synchronized with the reference signal. In conclusion, the development of a smartwatch chest lead ECG generate has the potential to revolutionize the field of wearable health monitoring by providing a convenient and accessible means of monitoring heart health.

Keywords - Smart watch, Generative adversarial networks, deep learning, electrocardiogram

1.연구 배경

심전도는 심장의 리듬과 활동을 측정하는데 사용되며, 표준 12리드 심전도 측정 방법은 사지리드와 흉부리드를 이용하여 측정한다. 사지리드에는 Lead I, Lead II, Lead III, aVR, aVL, aVF가 있고, 흉부리드에는 V1, V2, V3, V4, V5, V6가 있다. 각 리드는 서로 다른 벡터를 측정하여 심장의 전기적 활동 패턴을 정확하게 식별하며, 이는 심장병 진단에 유용한 정보를 제공한다. 그러나 12리드 심전도 측정 방법에는 측정 중에 움직일 수 없는 제약이 있어서 심장 활동의 실시간 모니터링이 어렵고, 병원에 방문해야만 측정이 가능하다. 이러한 단점으로 인해 편리하게 심전도를 측정할 수 있는 웨어러블 기기에 대한 관심이 높아지고 있다 [1, 2].

웨어러블 심전도 장치로는 스마트워치와 패치가 있다. 패치는 가벼우나 가슴에 부착하는 방식으로 사용자에게 불편함을 줄 수 있다. 반면 스마트워치는 간편하게 착용할 수 있어 인기가 급증하고 있다. 스마트워치는 크라운(-)에 오른쪽 검지손가락을 올려 놓고 왼쪽 팔 손목의 시계 뒷면 전극(+) 사이의 시간 경과에 따른 전압 차이를 기록하여 단일 리드 심전도를 측정한다. 그러나 이는 모든 심장 질환을 진단하는 데 한계가 있어 추가 리드가 필요하다. 이러한 한계를 극복하기 위해 심전도 리드 변환이 연구되어 왔다.

심전도 리드 변환의 유망한 방법은 생산적 적대 신경망(GAN)을 이용하는 것이다. 생산적 적대 신경망은 생성기에서 실제처럼 보이는 가짜 데이터를 생성하려고 시도하고 판별기에서 실제 데이터와 가짜 데이터를 구별하려 한다.

따라서 본 연구에서는 생산적 적대 신경망을 이용해 스마트워치의 단일 리드 심전도 데이터를 흉부리드 심전도로 변환하고 이를 실제 표준 12리드 심전도 장치를 통해 측정한 흉부리드 심전도와 비교하고자 한다.

2.연구 방법

이 연구는 표준 12리드 심전도 장치 (Bionet, Cardio7, Seoul, Korea)와 스마트워치 (애플워치 7(Apple, Cupertino, CA USA)를 동시에 사용하여 데이터를 수집하는 실험으로 이루어졌다. 실험 도중에 참가자들은 편안한 자세로 누워 있었으며, 심장외과 간호사가 표준 12 리드 심전도 장치와 스마트워치를 사용하여 ECG 신호를 수집했다. 표준 12리드 심전도는 적절한 전극 부착 위치에 전극을 부착하고, 스마트워치는 왼쪽 손목에 착용하고, 오른손 검지를 크라운에 위치시켜 단일 리드 심전도를 측정했다.

이 실험에는 6명의 남성과 4명의 여성으로 구성된 총

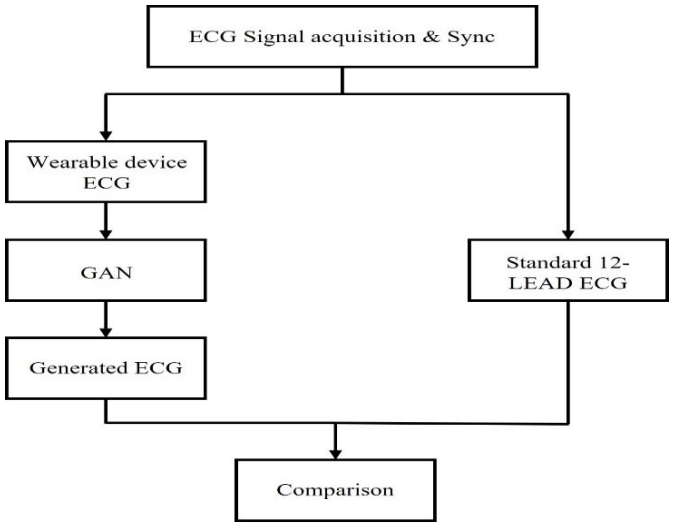


그림 1. 실험 개요

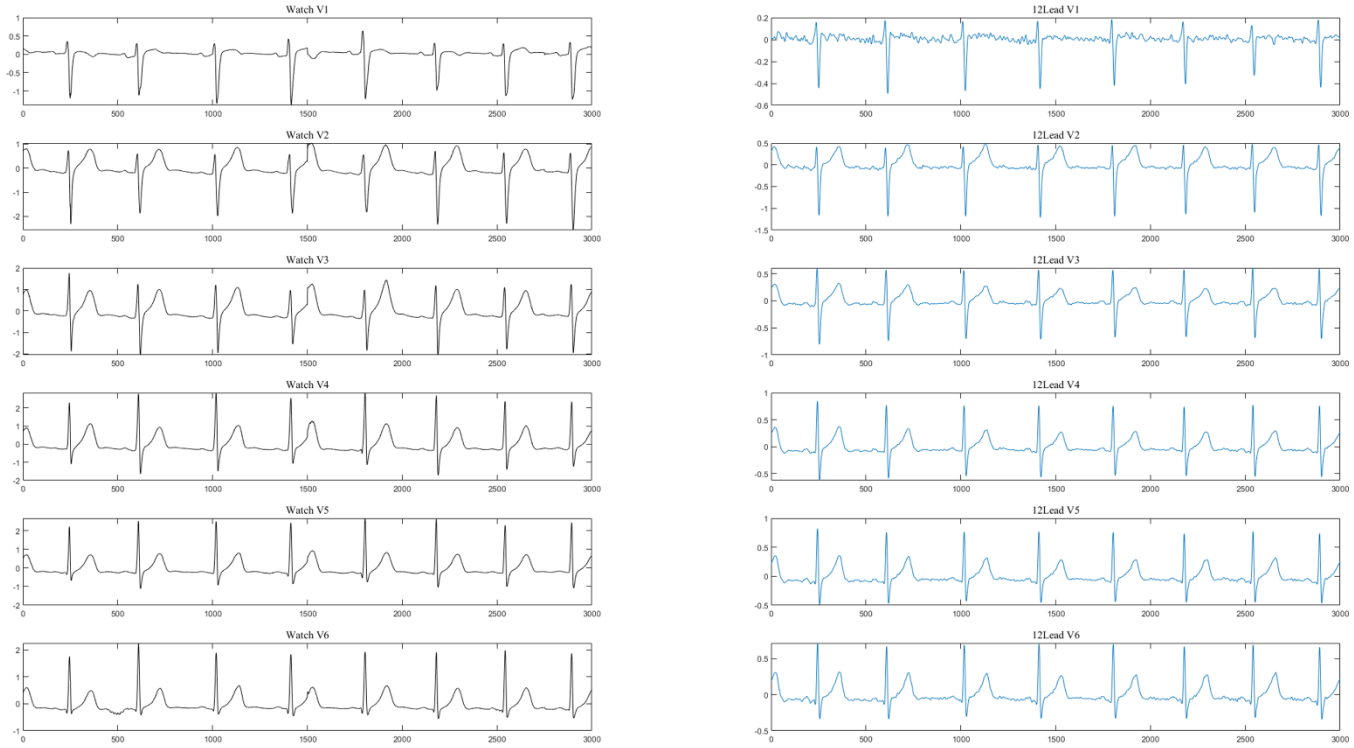


그림 2. 생성된 흉부리드 신호와 표준12리드 심전도 신호

10명의 건강한 지원자들이 참여했다.

스마트워치에서 수집한 단일 리드 심전도 기록에서 흉부리드 심전도 데이터를 생성하기 위해 훈련된 모델과 알고리즘을 활용했다 [3]. 데이터는 10초의 기록 중 처음 2초와 마지막 2초를 제외한 6초의 데이터를 이용하여 분석했다. 생성된 신호는 평균 제곱 오차(MSE)와 Fréchet distance (FD) 점수를 이용하여 평가하였다. 평균 제곱 오차 값이 낮을수록 두 신호 간의 차이가 더 작아지며, 이는 두 신호 간의 유사도가 더 높다는 것을 나타낸다. FD 점수는 생성된 데이터와 참조 데이터 곡선 간의 유사성을 평가하는데 사용되며, 이는 생성된 신호와 참조 신호의 동기화를 검증할 수 있다.

3.연구 결과

그림 2는 스마트워치에서 측정한 단일 리드 심전도 데이터로부터 생성된 흉부리드 심전도와 표준 12리드 심전도를 비교한 것이다. 파란색 선은 생성된 흉부리드 심전도 신호를, 검정색 선은 표준 12리드 심전도 신호를 나타낸다. 이를 평가한 MSE 및 FD 점수의 평균은 표1에 나타나 있다.

실험에서 측정된 MSE 및 FD 점수의 평균은 0.0982 및 16.1665이다. 이 값은 생성된 신호와 표준 12리드 심전도 신호 간에 평균적인 차이가 있음을 보여준다. 그러나 값이 상대적으로 작아서 생성된 신호를 신뢰할 수 있다는 것을 나타낸다. 또한 FD 점수도 높지 않은 것을 보여주는데, 이는 생성된 신호가 표준 12리드 심전도 신호의 곡선과 유사함을 나타낸다.

따라서, 스마트워치는 신뢰할 수 있는 심전도 데이터를 제공할 수 있으며, 생성된 심전도 신호가 표준 12리드 심전도 신호와 동기화됨을 보여준다.

	MSE (mV)	FD score (mV)
V1	0.0327	4.0935
V2	0.1159	19.8396
V3	0.1410	21.3062
V4	0.1390	22.8359
V5	0.1091	16.9971
V6	0.0515	11.9267
Mean Value	16.1665	0.0982

표 1. FD 점수 및 MSE 결과 표

Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처 전주기 의료기기 연구개발 사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제 고유번호 : 1711139108, RS-2021-KD000011)

4.참고 문헌

[1] A. Samol, K. Bischof, B. Luani, D. Pascut, M. Wiemer, and S. Kaese, "Patient directed recording of a bipolar three-lead electrocardiogram using a smartwatch with ECG function," JoVE (Journal of Visualized Experiments), No. 154, p. e60715, 2019.

[2] A. Samol, K. Bischof, B. Luani, D. Pascut, M. Wiemer, and S. Kaese, "Recording of bipolar multichannel ECGs by a smartwatch: modern ECG diagnostic 100 years after Einthoven," Sensors, Vol. 19, No. 13, p. 2894, 2019.

[3] H.-C. Seo, G.-W. Yoon, S. Joo, and G.-B. Nam, "Multiple electrocardiogram generator with single-lead electrocardiogram," Computer Methods and Programs in Biomedicine, Vol. 221, p. 106858, 2022.

P-054

비접촉 혈류 감지를 통한 생체 신호 측정용 컴퓨터 비젼 알고리즘 및 시스템 연구

김찬일[1], 이종하[2*]

(주)인셉션랩[1]

계명대학교 의용공학과[2]

The Non-Contact Blood Flow Monitoring System and Algorithm for Biosignal Measurement

Chanil Kim[1], Jong-ha Lee[2*]

InceptionLAB, Daegu, Korea[1]

Department of Biomedical Engineering, Keimyung University, Daegu, Korea[2]

*segeberg@kmu.ac.kr

Abstract

In recent years, due to virus outbreaks, there has been a growing need for contactless medical systems for monitoring, treating, and managing diseases. Conventional biosignal measurement methods have limitations, such as measuring only a single biosignal and being affected by external factors like lighting and noise. This study proposes a contactless biosignal measurement system using an infrared camera to overcome these limitations. The system calculates heart rate and oxygen saturation by measuring amplified reflected light outside the visible range. Blood pressure is estimated without body contact based on the measured data. The proposed system showed an average error rate of 2.07% in blood pressure measurement, which was an improvement of 3.86% compared to the conventional system.

1. 연구 배경

원격 모니터링은 주로 한 두 대의 카메라로 구성되어 중환자실의 고위험 환자들을 24시간 촬영한다. 이 카메라들은 원격에서 작동되므로 의료진이 직접 설정을 조절할 필요가 없고, 멀리 떨어진 곳에서도 환자와 건강 정보를 조회할 수 있도록 되어 있다. 이와 같은 시스템은 의료진으로 하여금 더 많은 환자를 효과적으로 관리할 수 있게 돕는다. 특히나, 중환자 관리에서 원격 모니터링을 통한 사용 편의성은 중요한 요소로 작용될 수 있다.

하지만 현재의 원격 모니터링은 단일 생체 신호만을 측정하거나 복잡한 생체 신호인 혈압을 측정하기 위해서는 카메라 외에 별도의 접촉성 장비가 필요하다. 이러한 한계점은 의료진에게 부가적인 업무를 부여하지 않고, 복잡한 장비나 추가 케이블 없이 사용자가 쉽게 이용하고자 하는 원격 모니터링의 목적에 부합하지 않는다. 따라서 본 논문에서는 기존 모니터링 시스템의 단점을 보완하고자 단일 시스템으로 여러가지 생체신호를 측정할 수 있도록 하였다. 특히, 인공지능 중 시각 지능을 활용하여 타겟 부위의 혈류량 영상을 획득하여 대상자의 혈압을 측정하며 이를 이용하여 실시간으로 감시할 수 있고 환자의 질환에 대해서 효과적으로 대응할 수 있는 시스템을 개발하였다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 심박수, 혈압, 산소포화도, 혈액 관류 측정을 위하여 Visible image sensor와 Near infrared(NIR) image sensor를 통하여 500~950nm에 해당하는 스펙트럼 영상을 획득하도록 하였으며 NIR image sensor를 사용하여 피부 표면의 산소포화도 수치를 계산하였다. 계산된 산소포화도 값을 RGB image에 매핑하여 산화 헤모글로빈의 흐름을 가시화할 수 있도록 하였다. 본 연구에서는 헤모글로빈과 산화 헤모글로빈의 빛 반사량을 증폭시키기 위하여 파장이 650nm과 880nm인 Light Emitting Diode (LED)를 사용하였다. 해당 LED를 번갈아 위치하여 빛을 카메라의 샘플링 비율의 절반으로 교대로 발광하도록 설계하였으며 이미지의 시작과 LED 샘플링 주파수를 맞춰 이미지를 촬영하도록 하였다.

그 결과 650nm가 찍힌 이미지는 짝수 번째 이미지가 되고,

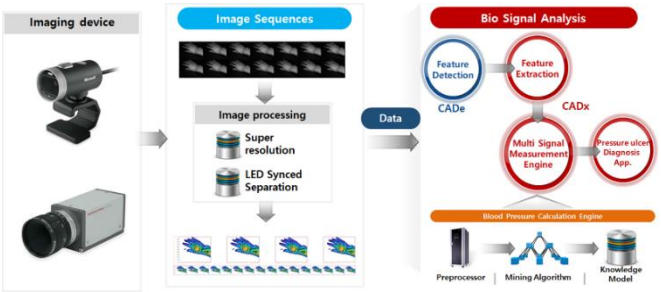


그림 1. 생체신호 원격 모니터링 시스템 모식도

880nm가 찍힌 이미지는 홀수 번째 이미지가 되는 것을 확인하였다. 본 연구는 Image Processing Toolbox를 사용한 MATLAB 버전 7.11.0(R2017b), Python 3.6.6 에서 진행되었다. 이미지 처리는 32GB RAM이 장착된 Intel Corei7-8700 3.20 GHz CPU에서 수행되었다.

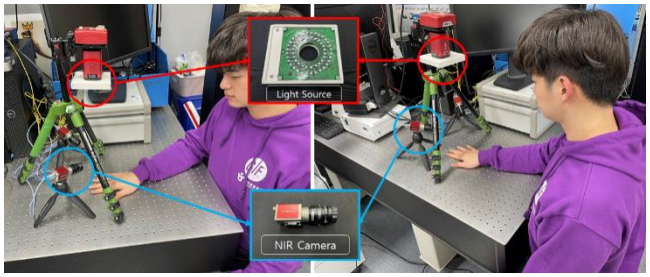


그림 1. 생체신호 측정 및 혈류 모니터링 시스템 셋업

본 연구에서 예측 모델은 심혈관 질환이 없는 사지가 모두 정상인의 심박수와 심장박동으로 발생하는 혈관의 혈류량 변화와 심박출에 의해 발생하는 혈류 속도 변화를 측정하는 Optical flow 데이터와 딥 러닝 계산 알고리즘을 이용하여 혈압 수치를 예측하는 모델이다.

예측 모델은 파장 별 광 반사량과 Optical flow를 사용하여 작성된 Perfusion Map에서 헤모글로빈과 산화 헤모글로빈의 비를 사용하여 Oxygen Saturation Contour Map을 작성하였으며 Contour 최고점을 특징점으로 추출하였으며 추출된 특징점을 지속적으로 추적하여 혈압을 계산하기 위한 주요 파라미터로 사용하였다. 특징점 이동 추적을 위하여 Topology Preserving Relaxation Labeling(TPRL) 알고리즘을 사용하여 설계하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서는 훈련된 모델을 사용하여 모델 훈련 시에 참여하지 않은 대상자의 정보와 이미지 시퀀스를 사용하여 습득한 정보를 사용하여 혈압을 예측하였다. Keras API를 사용하여 예측 모델을 설계하였으며 사용한 정보는 연령, 성별, 심박수, 심장박동 변이도, 산소포화도, Oxygen Spread Characteristic, 심박출량을 사용하였다.

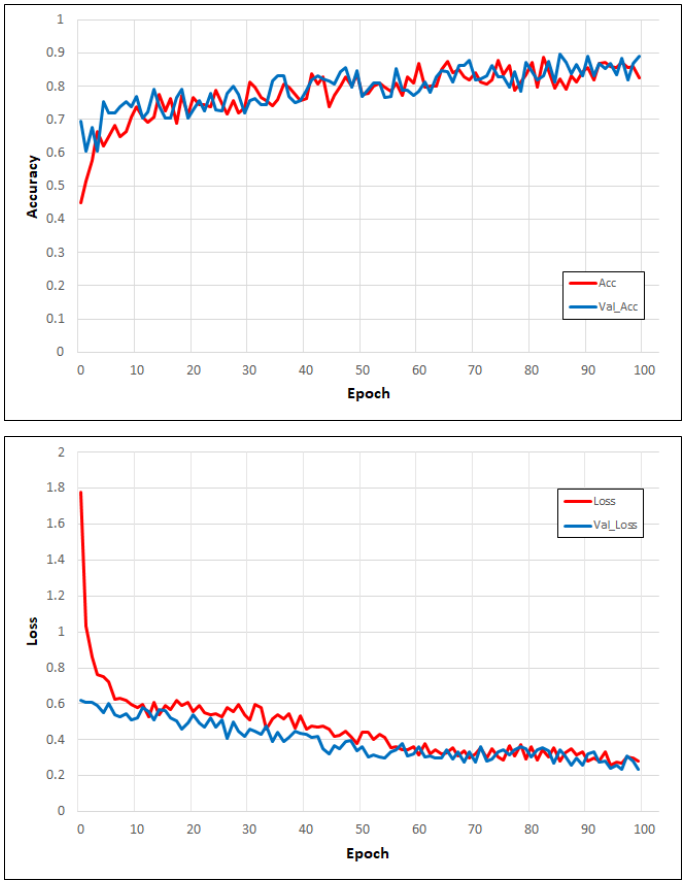


그림 3. 혈압 예측 모델 성능 평가 결과. 혈압 예측 모델의 Accuracy 결과 (위), 혈압 예측 모델의 Loss 결과 (아래)

예측한 혈압은 평균동맥압으로 수축기 혈압과 이완기 혈압을 통해 계산하였으며 예측된 결과값은 Gold Standard인 커프형 혈압계와 매칭하였으며 성능 검증을 위해 기존 비접촉 혈압측정 시스템과 비교하였다. 비교 결과 본 시스템의 혈압 측정의 평균 오차는 2.07%로 기존 방법의 3.86%보다 개선되었다.

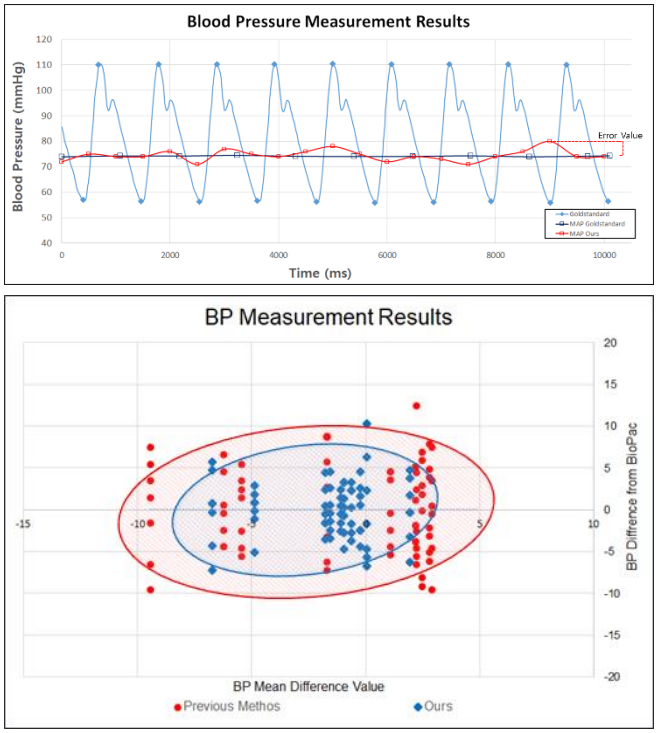


그림 4. 커프형 혈압계와의 평균동맥압 오차 측정 결과. 커프 기반의 혈압측정과 비접촉 혈압 측정의 오차 측정 예시 (위), 2-Point 비접촉 혈압 측정과 표피 혈류 기반 혈압측정 모델의 혈압 측정 결과 (아래)

시스템은 이미지 시퀀스에서 사용자의 피부를 인지하도록 하였으며 인지한 영역에서 추출한 특징점을 기반으로 환자의 생체 데이터 측정을 위한 좌표를 획득하도록 하였다. 획득한 좌표와 혈류 속도 벡터를 지속적으로 추적하여 생체신호를 측정하도록 하였다. 또한, 산화 헤모글로빈과 헤모글로빈의 광 흡수 파장 차에 따라 파장이 다른 두 광원을 설치하였으며 피부에서 반사되는 빛의 반사율의 차이를 통하여 혈중 산소포화도를 측정하며 이를 사용하여 혈류 지도를 작성하였다. 작성된 혈류 지도는 다양한 어플리케이션에서 사용 가능하였으며 대표적으로 혈압 측정에 사용하였다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the Starting growth Technological R&D Program (TIPS Program, (No. S3130897) funded by the Ministry of SMEs and Startups(MSS, Korea) in 2021.

5. 참고 문헌

[1] Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. Current Opinion in Critical Care. 2016;22;444–452.

[2] Donati A, Tibboel D, Ince C. Towards integrative physiological monitoring of the critically ill: from cardiovascular to microcirculatory and cellular function monitoring at the bedside. Critical care. 2013;17;S5.

[3] Yu JJ, Harley AW, Derpanis KG. Back to basics: unsupervised learning of optical flow via brightness constancy and motion smoothness. ECCV 2016. 2016;9915;3–10.

국악 공연장 음향환경 변화에 따른 청취자의 정신생리학적 반응

이하람 [1*], 산티카 베타바유 [1], 이윤진 [2], 전진용 [1,2†]

한양대학교 건축공학과 [1]

한양대학교 디지털의료융합학과 [2]

Psycho-physiological responses according to the changes in the acoustical environment of Korean traditional music hall appear in

Haram Lee[1*], Beta Bayu Santika[1], Yunjin Lee[2], Jin Yong Jeon[1,2†]

Department of Architectural Engineering, Hanyang University, Seoul, Korea[1]

Department of Medical and Digital Engineering, Hanyang University, Seoul, Korea[2]

*haramchi@hanyang.ac.kr

Abstract

In this study, it was investigated how changes in the acoustic environment of Korean traditional music halls affect listeners' musical perception and response. Impulse responses were measured in the acoustic environment of the actual performance hall, 3D modelling was conducted based on this, and auralization sound sources were produced through computer sound simulation and provided to the subjects. The sound stimuli were selected as the convolution sound source after going through the acoustic environment refurbishment process through acoustical simulation with the convolution sound source of the existing acoustic environment. The refurbishment design was made in the direction of increasing the preference for the acoustic environment, including richer reverberation and spatial impression, based on comparison with existing western halls that are receiving good reviews and subjective evaluation of listeners. Here, changes in the acoustic environment due to various factors such as changes in finishing materials, changes in stage volume ratio, and installation of reflectors were considered. Subjective evaluation, heart rate variability (HRV), and electroencephalogram (EEG) were investigated as responses to musical stimuli in different acoustic environments, and through statistical analysis, changes in the listener's psycho-physiological response were confirmed. Stress relaxation and changes in brain areas related to and emotional processing were mainly observed, and it was confirmed that changes in the acoustic environment can lead to changes in physiological responses as well as psychological responses.

1. 연구 배경

오케스트라 연주 공간인 콘서트홀의 음향환경에 대한 평가는 음향파라메터 측정과 전문가와 관객의 주관평가에 기반을 두고 있는 경우가 일반적이다[1,2]. 주관평가는 perceived reverberation, clarity, spatial impression, overall preference 등에 대한 questionnaire가 일반적으로 사용되며, 실제 공간에서 수집된 Impulse Response (IR)를 convolution하여 얻은 가청화 음원과 ODEON과 같은 컴퓨터 음향 시뮬레이션을 통해 가청화된 음원이 자극음원으로 활용된다. 홀의 음향환경을 개선해야할 경우, 마감재의 변화나 구조적인 변화, 전체 홀의 용적에 대한 무대부의 용적비율의 변화, 반사판의 설치 등과 같은 다양한 방법을 활용하며 이러한 방법들이 가져오는 음향환경의 변화는 해당 공간에서 음악을 들을 때의 느낌과 인식에 대한 변화를 야기한다. 본 연구는 이러한 변화를 심리적인 반응과 더불어 생리학적인 반응의 관점에서 조사하였다.

2.연구 방법

본 연구에는 국악 공연장에 대한 실제 측정과 컴퓨터 모델링의 두가지 방법을 통하여 생성된 기존 및 개선된 공연 공간의 IRs 를 convolution 하여 얻은 음원으로 청감평가를 실시하였다. 본 연구에서 조사된 국악홀은 서울에 위치한 대한민국 대표 전통(국악) 공연장인 예악당으로, 음향측정 전 과정은 ISO 3382-1 standard 에 의거하여 수행되었다[3].

정상청력을 가진 평균연령 27.4 세 (SD 3.2)인 총 44 명(19 male, 25 female)의 피험자들이 참여하였고, 측정을 통해 산출된 음향지표는 컴퓨터 시뮬레이션 모델링의 기준으로 사용하였으며, 도면, 재료, 음향지표를 통해 실제 음향환경에 대응하는 컴퓨터 모델을 제작한 후 마감재료를 변경하고 반사판을 삽입하여 잔향감과 음의 세기를 강화하는 모델을 구현하였다. 이후 Binaural room impulse responses (BRIR)로부터 convolved music 를 생성하고, 청감실험을 통해 홀의 음향을 평가하도록 하였다. 음환경 변화의 효과를 정신생리학적 측면에서 조사하기 위해 청취하는 음향환경에 대한 likert scale 설문조사 결과와 HRV, EEG 반응을 수집하였다. HRV 와 EEG 는 10 분간의 휴식 이후 무자극 상태에서 3 분, 임의로 주어지는 첫 번째 청각자극에서 3 분, 다시 휴식 후 두 번째 청각자극에서 3 분을 측정하였다. HRV 는 SA 3000 new 장비를 통해 자율신경활성 정도를 나타내는 total power (TP)와 피로나 에너지 손실, 무기력과 같은 정보를 얻을 수 있는 Low frequency (LF), Fatigue index 와 같은 값을 조사하였다. EEG 는 우울, 불안, 스트레스, 창의력, 감정적 연결 및 직관력에 관련이 있는 세타파 영역(4-8 Hz)을 조사하였으며, 측정 장비는 DSI-24 로 19 개 채널의 센서를 활용하였다. 이를 통해 뇌파신호의 주파수 영역에 따른 파워 값을 얻는 power spectral density(PSD) 분석을 수행하였다.

3. 연구 결과

음향환경에 따라 청취자의 심리적인 반응이 달라졌는데, 기존 조건에 비해 refurbishment 조건에서 음환경의 reverberance는 25.5% 증가하였으며, spatial impression의 경우 18.6% 증가하였다. 음환경에 대한 선호도의 경우, 기존 음환경에 비하여 refurbishment가 17.7% 더 높게 나타났다. Reverberance와 spatial impression도 각각 25.5%, 18.6%가 증가하였으며 Clarity는 16.0% 감소하였다. 이러한 변화는 마감재의 흡음계수 감소와 반사판 삽입으로 인한 EDT (early decay time)와 잔향시간의 증가에 기인하는 것으로 사료되며, 기존 홀의 C80이 높게 나타난 것과 상응하는 결과이다.

HRV의 LF는 교감신경계 및 부교감신경계 활동을 나타낼 수 있을 뿐만 아니라 교감신경계의 활동을 반영하여 에너지 공급과 에너지 손실과 관련된 LF와 피로도를 나타낼 수 있으며, 음향환경을 체험함에 따른 생리학적 변화를 나타내는 지표로서 활용되고 있다[4]. 그림 1의 LF에 대한 결과는 청취자가 기존 상태에서 가청화 음원을 들을 때 더 낮은 값이 발생했음을 보여준다. LF의 감소는 에너지의 손실, 피로, 불충분한 수면, 무기력으로 일어날 수 있다. 이는 refurbishment 조건에서 상대적으로 낮은 스트레스를 나타낸다. 이를 통해 refurbishment 조건에서 참가자들이 더 편안함을 느꼈다고 해석할 수 있다. TP는 0-0.4 Hz 범위 주파수에서 도출되는데, 전반적인 자율신경계(ANS) 활성 정도를 평가할 수 있는 지표이다. LF와 마찬가지로, TP의 가장 높은 값은 참가자가 refurbishment 조건을 경험할 때 발생했습니다. ANS 기능 저하, 적응성 저하, 스트레스 등이 낮은 TP 값을 설명하고, 이로써 refurbishment 조건에서 생리적으로 스트레스를 덜 느끼는 것으로 해석할 수 있다.

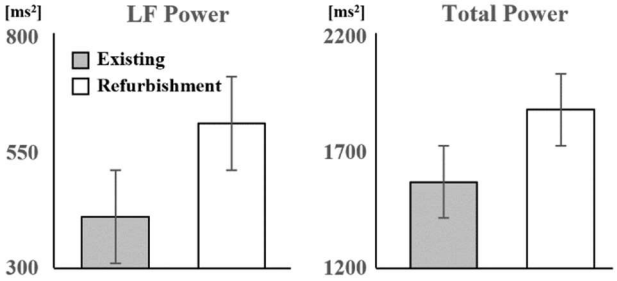


그림 1. 음향환경 변화에 따른 HRV 반응

그림 2에서 나타난 바와 같이 음악의 감정적 청각 처리와 음조(tonal characteristics)측면에 각각 관련이 있는 posterior cingulate와 cuneus에서 두 음향환경 간의 유의한 활성변화($P<0.05$)를 확인하였다. 기분 좋은 음악을 인지하는 동안에 Posterior cingulate의 뇌파 활성화는 기존에 알려진 사실이며[4], 이는 본 연구의 결과와 동일하게 나타나고 있다. 또한 refurbishment 조건이 해당 음환경 체험에 있어 긍정적인 감정적 영향을 미친다는 것을 의미하며, Posterior cingulate는 self-referential processing, 주의 및 기억을 포함한 다양한 감정 및 인지 과정과도 연결되어 있으며 음악 감상 중 감각 및 감정 정보의 통합에 중요한 역할을 할 수 있다. 또한 cuneus 영역이 멜로디와 하모니와 같은 음조 측면을 처리하는 역할을 하며[5], 음조 특성은 음악적 즐거움과 감정적 반응의 핵심 구성 요소이므로 본 연구에서 cuneus 영역의 활성화는 refurbishment 조건의 음향 특성이 감성 및 심미와 관련된 뇌 영역에 관여하여 음악에 대한 감정적 반응에 영향을 준 것으로 사료된다.

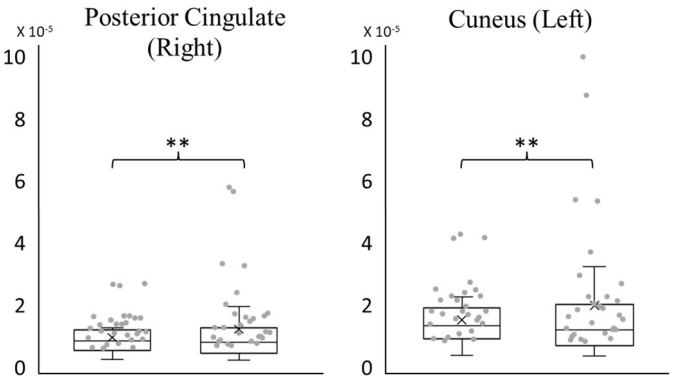


그림 2. 음향환경 변화에 따른 EEG 반응

4. 결론

본 연구를 통하여 음향환경의 변화가 청취자의 심리반응 뿐만 아니라 생리학적 반응에도 유의한 영향을 미침을 알 수 있으며, 청취자의 심리적인 만족도를 높이는 적절한 설계가 이루어질 경우, 그 음향환경에서의 음악은 청취자의 스트레스 이완이나 감상활동에 보다 좋은 영향을 미칠 수 있음을 정량적으로 확인할 수 있다. 이러한 결과는 다양한 음향환경 변화와 이에 대한 인간반응을 기반으로 실내음향 설계와 사운드스케이프 설계 등에 기반자료로서 활용될 수 있으며, 추가적인 실험과 뇌의 네트워크 변화를 비롯한 분석을 통하여 보다 객관적이고 정량적인 접근을 가능케 할 것으로 사료된다.

5. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: HI22C197300).

6.참고 문헌

[1] Yang, W., Kwak, K. H., Yang, S., Santika, B. B., & Seo, C. K. (2021). Reverberation times preferred by traditionally trained versus classically trained musicians for overall impression of contemporary gugak orchestras using auralisation techniques. Applied Acoustics, 180, 108150.

[2] Chiang, W., Chen, S. T., & Huang, C. T. (2003). Subjective assessment of stage acoustics for solo and chamber music performances. Acta Acustica united with Acustica, 89(5), 848-856.

[3] ISO3382-1. (2009) Measurement of room acoustic parameters – part1 performance spaces. ISO.

[4] Li, Z., & Kang, J. (2019). Sensitivity analysis of changes in human physiological indicators observed in soundscapes. Landscape and Urban Planning, 190, 103593.

[5] Blood, A. J., Zatorre, R. J., Bermudez, P., & Evans, A. C. (1999). Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. Nature neuroscience, 2(4), 382-387.

[6] Koelsch, S., Fritz, T., v. Cramon, D. Y., Müller, K., & Friederici, A. D. (2006). Investigating emotion with music: an fMRI study. Human brain mapping, 27(3), 239-250.

손가락에서 오실로메트릭 방법을 이용한 혈압측정을 위한 자가 가압법 예비연구

한준희[1*], 백현재[1]
순천향대학교 의공학과[1]

A preliminary study on Self-Applied finger Pressure for Blood pressure Measurement using Oscillometric Method

Jun Hee Han[1*], Hyun Jae Baek[1]
Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea
*hjbaek@sch.ac.kr

Abstract

Blood pressure measurement plays an important role in modern healthcare and disease prevention. However, using an oscillometric cuff every time is inconvenient and uneconomical. Therefore, the development of a finger arterial occlusion blood pressure measurement system is of great importance. This paper describes how the heart rate changes with increasing pressure using a PPG sensor and a pressure sensor.

1. 연구 배경

혈압 측정은 현대인들의 건강 관리와 질병 예방에 매우 중요한 역할을 한다. 하지만 Cuff를 사용한 상완부 압박을 가하는 기존의 혈압계는 일상 중에서 사용하기 불편한 점이 다소 있다. 그렇기에 스마트폰이나 스마트 워치 등 기존의 일상용품을 이용해 혈압을 측정하는 기술이 필요로 될 것이다. 이를 위하여 비가압 혈압 측정 방법을 포함한 다양한 새로운 혈압 측정법이 연구되고 있으나 정확도 및 빈번한 보정을 요구하는 등의 제한점을 극복해야 하는 문제가 남아있다. 따라서 기존에 이미 잘 알려지고 검증된 방법인 오실로메트릭 방법을 응용하되, 일상 중 사용을 불편하게 만드는 상완부 압박용 커프를 사용하지 않을 수 있다면 일상 중 혈압관리를 위한 응용으로 활용되기 적합할 것이다.

이를 위해서는 커프를 이용하여 외부에서 압력을 가하여 동맥을 폐쇄하는 것 대신 스스로 손가락에 힘을 주고 압력을 가하는 자가 가압법 방식으로 혈관을 폐쇄해 오실로메트릭 계측법을 구현하는 것이 필요하다 [1]. 자가 가압법은 다양한 환경에서도 사용할 수 있을 것이다. 예를 들자면, 긴급 상황 발생 시 빠른 대처가 가능하게 도와줄 것이고 특정 질병으로 인해 자주 혈압을 확인해야 하는 사람들에게도 훌륭한 기술이 될 것이다.

본 연구에서는 PPG센서와 필름타입의 압력센서로 자가 가압법을 이용하여 오실로메트릭 방법의 혈압 측정 구현의 가능성을 살펴보기 위한 예비연구를 수행하였다. 동일한 피험자에 대하여 운동 전, 후의 달라진 혈압 상태가 자가 가압법을 적용하여 계측한 혈압값과 상관관계를 가지고 있는지 확인하는 데 그 목적이 있다.

2.연구 방법

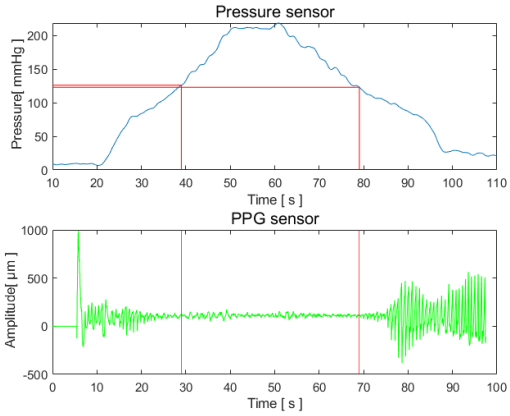
본 연구에서는 손가락에 힘을 줌으로써 가해지는 자가 가압을 측정하기 위하여 초박형 압력 센서 (CS15-4.5N, SingleTact)을 사용하였으며, 동시에 손가락에서 가압 정도에 따른 맥동의 변화를 측정하기 위하여 압력센서 위에 PPG센서 (MAX86161, Analog Device)를 위치시켜 압력과 맥파 신호를 동시에 측정하였다. 데이터 수집은 운동 전과 후로 나누어 운동 전 정상 상태일 때 자가 가압에 따른 압력 및 PPG 신호를, 운동 후 심박수가 증가한 상태일 때의 자가 가압에 따른 압력 및 PPG 신호를 측정하였다.

압력센서를 가동해 초기 10초 동안은 압력센서만 가동하도록 하고 10초가 지난 후에 PPG 데이터를 받기 시작하였다. 처음 10초 동안은 비가압의 정상 상태의 PPG 신호를 측정하고, 이후 30초 동안 약 200mmHg까지 힘을 가해 압력을 서서히 증가시켰으며, 이후 10초동안은 200mmHg의 압력을 유지하도록 했다. 이 후 30초동안 손가락에 가하는 힘을 서서히 감소시켰으며, 마지막으로 20초동안 압력을

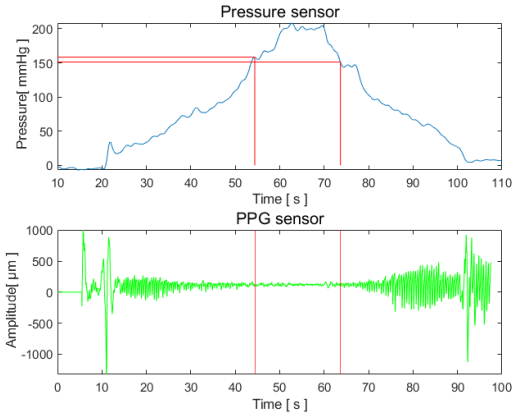
주지 않은 상태에서 PPG신호를 측정하였다. 측정된 압력 신호에는 컷오프 주파수가 1Hz인 저역통과필터를, PPG신호에는 1~10Hz의 대역통과필터를 적용하였고, PPG신호의 피크값을 검출하여 임계치보다 작아지는 첫 번째 구간이 손가락 혈관이 폐쇄되는 구간으로 정의하고 해당 시점의 압력 값을 관찰하였다.

3. 연구 결과

3.1 실험 결과



<그림 1> 운동 전 PPG와 압력 그래프



<그림 2> 운동 후 PPG와 압력 그래프

그림 1은 운동 전 정상상태의 압력 센서와 PPG센서의 그래프이다. 아래쪽의 필터링 된 PPG 데이터의 피크 값이 처음으로 임곗값 미만으로 떨어지는 시점부터 다시 임곗값이 넘는 지점까지를 적색 선으로 표기하였으며, 이 구간이 손가락 혈관이 폐쇄된 구간으로 정의하였다. 기준을 임계치보다 작아지는 처음 시점으로 한 이유는 자가 가압을 강하게 인가하는 상황에서도 손 떨림 및 외부 요인으로 맥파와 유사한 형태의 잡음 신호가 생기는 경우가 있었기 때문이다. 운동 전의 실험의 경우, 약 120mmHg의 압력이 가해졌을 때 맥파 파형이 사라지는 것이 확인되었다.

그림 2는 운동 직후 PPG와 압력 데이터이다. 이를 위해서 1초에 1회 정도의 속도로 팔굽혀 펴기를 약 1분 동안 수행하였다. 운동 후의 PPG 데이터의 파형은 약 160mmHg의 압력이 가해졌을 때 사라졌으며, 운동 전과 비교했을 때 증가한 압력값이 계측됨을 확인하였다.

3.2 결론

본 예비 연구에서 손가락에 자가 가압을 통해 측정한 혈관 폐쇄 시 압력값은 운동 전 정상상태에서는 약 120mmHg, 운동 후 심박이 증가한 상태에서는 약 160mmHg로 계측되었다. 이는 고강도 운동 후 심박수의 증가로 동맥을 폐쇄하기 위해 더 많은 압력이 필요하다는 것을 보여준다. 또한 운동을 하면 초기 아드레날린의 분비가 많아져 수축기 혈압이 높아지므로 본 예비 연구의 결과는 자가 가압법으로 혈압측정이 충분히 가능하다는 것을 보여준다. 향후 알고리즘 개발을 통해 자가 가압법으로 획득한 압력 신호 및 맥파 신호로 상완부에서 커프를 이용한 방식과 동등한 수준의 수축기 및 이완기 혈압값을 계산하는 솔루션을 개발하려 한다.

4. Acknowledgement

이 논문은 2023년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구입니다. (No. NRF-2022R1A2C1092048). 본 과제(결과물)는 2023년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업의 결과입니다.(2021RIS-004)

5. 참고문헌

[1] M. Lubin, D. Vray and S. Bonnet, "Blood pressure measurement by coupling an external pressure and photoplethysmographic signals," 2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Montreal, QC, Canada, 2020, pp. 4996 -4999, doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9176730.

P-057

오실로메트리를 이용한 혈관 압력-부피 관계식 및 혈관 탄성도 추정 방법에 관한 연구

김동규[1], 조재걸[2*]

순천향대학교 일반대학원 바이오메디컬공학과[1]

순천향대학교 의공학과[2]

A study on the Artery Pressure-Volume Relationship and Vascular Compliance Estimation Method using Oscillometry

Donggue Kim[1], Jaegeol Cho[2*]

Graduate Student, Dept. of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea

Dept. of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea

*jaegeolcho@sch.ac.kr

Abstract

An effective method for identifying patient cardiovascular health is to monitor blood pressure. The oscillometric method is the most common way to measure blood pressure among the different techniques. However, there is a limit to using blood pressure alone to diagnose critical components of cardiovascular diseases, such as vascular resistance and arterial stiffness. Therefore, we aim to investigate a study to estimate the Artery Pressure-Volume Relationship and Arterial Compliance from the morphology of Oscillogram. It will be possible to easily predict the cardiovascular system and prevent cardiovascular disease throught a universal method called osillometry.

1. 연구 배경

고혈압은 심혈관계 질환의 주요 원인 중 하나이며, 만성 질환으로 우리나라 주요 사망 원인인 뇌혈관 및 심혈관 질환에 중요한 요소이다. 또한 혈압 관리의 필요성은 현대인의 고령화 사회로 진입, 식습관 변화, 운동 부족 등으로 인해 계속해서 요구되어 왔다.

혈압 측정 방법의 대표적인 예시인 오실로메트릭 법은 팔에 감긴 커프를 통해 가압한 후, 공기를 빼내 감압하며 커프에서 느껴지는 진동으로부터 평균 동맥 압력을 추정하는 방식이다. 대다수의 시중 혈압계들은 한 번의 측정을 통해 수축기, 이완기, 평균 혈압 정보를 제공해 준다. 하지만 혈관 저항, 혈관 경직도 등 심혈관 상태를 정의하는 중요한 인자들을 혈압만으로 파악하기에는 한계가 존재한다.

따라서 본 연구에서는 사람별 혈관 탄성도에 따라 오실로메트릭 파형이 달라진다는 것을 이용하여, 오실로그램(Osillogram)의 형태로부터 혈관 특성인 혈관의 압력 - 부피 관계식(Artery P – V Relationship) Arterial Compliance(AC)를 추정한다. AC는 혈관 P-V 관계식을 미분하여 얻을 수 있다.[1]

$$AC = \Delta V/\Delta P \quad (1)$$

2.연구 방법

2-1. 손목 커프 특성

연구에 사용된 손목 커프는 오므론의 손목형 혈압계 HEM-6181의 커프를 사용하였다. 해당 커프는 손목 둘레 13.5~21.5cm의 가진 사람들에게 측정이 가능하다. 커프에 대한 특성식(2)을 구하기 위해 공기를 0~40mL를 3회 반복 주입하여 압력 센서로 측정하였다. 커프 특성은 식(2)과 같다.[2]

$$V\{P_{Cuff}\} = V_{eo}[\{(P_{Cuff} - P_{atm})/E\}^{1/n} + 1]^n - V_{io} \quad (2)$$

여기서 V_{Cuff}는 커프의 내부의 부피, P_{Cuff}는 커프의 압력, V_{eo}는 외부 커프 전체 부피, V_{io}는 팔의 부피, P_{atm}은 대기압, E는 커프 P-V 관계식의 최대 기울기, n은 그래프의 비선형 정도이다.

2-2. 혈관 Pressure-Volume 관계식

혈압 변화로 인해 생기는 커프 압력 내부의 진동을 측정한 파형인데, 파형의 Peak점과 Valley점들의 차이를 나타낸 것은 오실로그램이라고 한다. 혈관 특성식은 다음과 같이 표현된다.

$$V = V_{max}\left[0.5 + \frac{1}{\pi}\tan^{-1}\left(\frac{P_t - P_0}{P_1}\right)\right] \quad (3)$$

식 (3)는 P_0를 기준으로 양쪽이 압력 변화에 대해 부피 변화가 동일한 대칭 모델링 식이다.[1]

$$V = \begin{cases} V_n + \frac{2V_n}{\pi}\tan^{-1}\left(\frac{\pi C_{max}}{2V_n}\cdot(P_t - P_0)\right) & P_t < P_0 \\ V_n + \frac{2V_p}{\pi}\tan^{-1}\left(\frac{\pi C_{max}}{2V_p}\cdot(P_t - P_0)\right) & P_t \geq P_0 \end{cases} \quad (4)$$

식 (4)은 P_0에 대해 압력 변화에 대한 부피 변화가 양쪽이 동일하지 않은 비대칭 모델링 식이다.[3]

V_{max}는 최대 혈관 부피, P_0는 혈압에 대한 부피 변화가 제일 클 때의 혈압, P_1은 부피 변화가 P_0의 절반이 될 때의 혈압이다. 즉, P_1은 그래프 기울기, 형태를 결정한다. P_t는 Transmural Pressure로 혈관 벽이 받는 압력(혈관 내부 압력 – 커프 압력)을 의미한다. 식 (4)에서 V_n과 C_{max}는 $P_t = P_0$일 때, 각각

혈관의 부피와 Arterial Compliance의 최댓값이다. V_P는 최대 혈관 부피의 V_n의 차이를 의미한다.

오실로그램은 커프 특성 식(2)과 혈관 특성 식(3), (4)의 결합으로 표현할 수 있다. 오실로그램은 식(5)로 모델링하였다.[4]

$$\Delta O = kf(P_s - P_{cuff}) - kf(P_d - P_{cuff}) \quad (5)$$

커프의 특성식(2)에서 부피에 대한 압력 변화는 비선형적이나 오실로메트리를 측정하는 구간은 거의 선형적(nearly linear, k)이라고 가정하였다. k는 50~150mmHg 구간에서 계산하였다. P_s 는 수축기 혈압, P_d는 이완기 혈압, 함수 f는 혈관 P-V 관계식(3), (4)을 의미한다.

2-3 오실로메트릭 측정 장치

오실로그램과 압력 파형을 측정하기 위한 시스템은 그림 1와 같이 구성되었다.

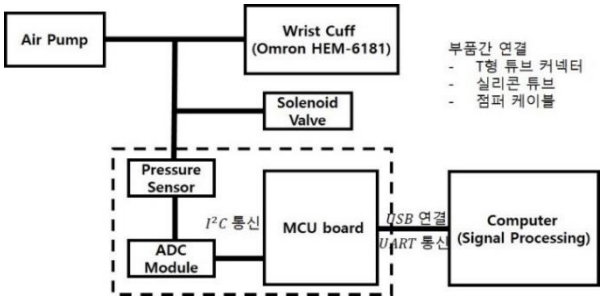


그림 1. 압력 센서 회로 Diagram

장치의 주요 부품으로 MCU 보드는 ST사의 Nucleo-L432KC 모듈을 사용하였다. 아날로그 압력 센서는 XGZP6847-040KPG를 사용하였고, ADC 모듈은 ADS1115 모듈을 사용하였다.

2-4 데이터 획득 방법

본 연구에서는 오실로메트릭 측정을 왼쪽 손목에서 측정하였다. 에어 펌프를 통해 150mmHg까지 가압한 후에, 솔레노이드 밸브 제어를 통해 공기를 50mmHg까지 배출시켰다. 그림 2는 BandPass Filter를 통과시킨 오실레이션 파형이다.

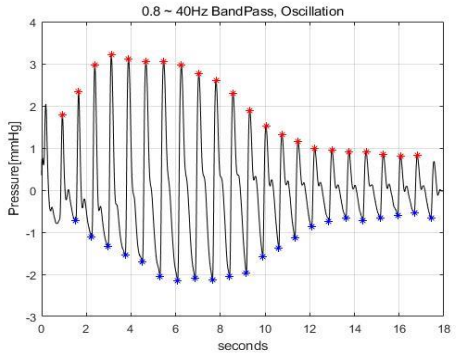


그림 2. 오실로메트릭 파형

3. 연구 결과

그림 3은 본 연구에서 진행한 오실로그램 모델링 과정과 혈관 P-V관계식, AC를 추정한 결과이다.

오실로그램 데이터에 대해 대칭형 모델, 비대칭형

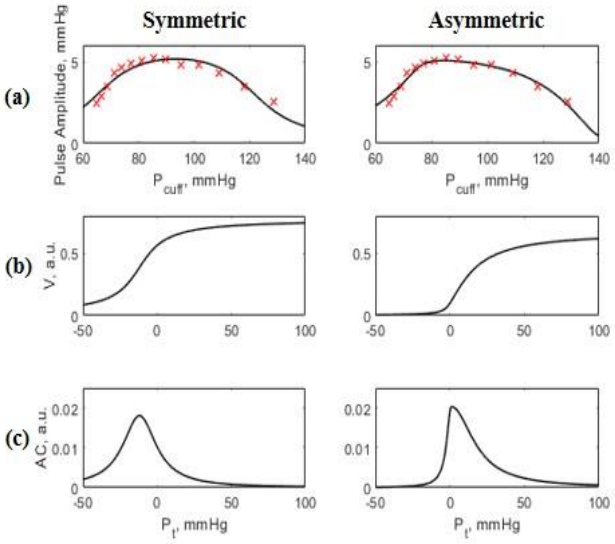


그림 3. (a) Osillogram, (b) Artery P-V Relationship, (c) Arterial Compliance 모델링 결과

모델의 결정 계수(R^2)는 각각 0.889, 0.954이고, 평균 제곱근 오차(RMSE, Root Mean Squared Error)는 0.394, 0.253으로 높은 모델링 성능을 확인했다. 하지만 대칭 모델의 경우, 오실로그램의 Peak점과 모델링의 Peak점이 8.8mmHg 정도 차이가 있어 해당 모델은 혈관의 팽창과 수축 시 다르게 나타나는 혈관 특성을 반영할 수 없는 걸로 예상된다.

본 연구는 오실로메트릭 파형으로부터 혈관의 특성을 추정하는 연구를 진행하였다. 해당 프로세스는 팔뿐만 아니라 다리, 손가락 같은 커프를 감을 수 있는 곳은 범용적으로 활용이 가능할 것이다.

또한 혈관 P-V 관계식이 정의가 되면 이를 커프 특성식(2)과 결합하여 커프에서 나오는 파형으로부터 연속적인 혈압 추정이 가능할 것으로 생각한다.

향후 혈관 P-V 관계식을 재현성(Reproducibility)을 검증하기 위해 고혈압, 정상, 저혈압, 나이, 성별에 따른 추가적인 오실로그램 데이터가 필요하며, 비교할 수 있는 레퍼런스 데이터가 요구된다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2018년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2018R1D1A1B07050427)

5.참고 문헌

[1] Langewouters, G. J., K. H. Wesseling, and W. J. A. Goedhard. "The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model." *Journal of biomechanics* 17.6 (1984): 425-435.

[2] Drzewiecki, Gary, et al. "Mechanics of the occlusive arm cuff and its application as a volume sensor." *IEEE transactions on biomedical engineering* 40.7 (1993): 704-708.

[3] Talts, Jaak, Rein Raamat, and Kersti Jagomägi. "Asymmetric time-dependent model for the dynamic finger arterial pressure–volume relationship." *Medical and Biological Engineering and Computing* 44 (2006): 829-834.

[4] Dhamotharan, Vishaal, et al. "Mathematical Modeling of Oscillometric Blood Pressure Measurement: A Complete, Reduced Oscillogram Model." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (2022).

P-058

안마의자를 이용한 기계적 마사지 및 심상음악의 청취 효과: preliminary study

박상돈 [1*], 이윤진 [1], 김선경 [1], 이하람 [2], 전진용 [1,2†]

한양대학교 디지털의료융합학과 [1]

한양대학교 건축공학과 [2]

Combined effect of mechanical massage and imaginary music on stress

Sang Don Park[1*], Yunjin Lee[1], Seonkyeong Kim[1], Haram Lee[2], Jin Yong Jeon[1,2†]

Department of Medical and Digital Engineering, Hanyang University, Korea[1]

Department of Architectural Engineering, Hanyang University, Korea[2]

[*]psd408@hanyang.ac.kr

Abstract

This study was conducted to investigate the psychophysiological healing effect of mechanical massage using a massage chair and listening to imaginary music. In this preliminary study, 10 adults in their 30s or older participated, and all subjects sat in a massage chair to take 3 different treatments, just taking a rest for 20 minutes, receiving a massage only in the massage chair, and receiving a massage while listening to imaginary music. The time interval was at least one week for taking each treatment. Psychological responses and physiological responses were measured before and after each treatment. For psychological responses, questionnaire scales for anxiety, stress, and depression were used, and for physiological responses, HRV was used. All the treatments made the participants psychophysiologically stable, but they showed a significantly more positive response than when they listened to imaginary music with the massage. Through the results of this study, the applicability of the psychophysiological restoration of imaginary music can be suggested and furthermore, it will be used as basic data for developing physical healing contents for people.

1. 연구 배경

마사지는 인간의 피로와 스트레스를 해소하고 혈액순환과 수면장애 개선에 효능이 있다고 알려져 있고 우울감 개선, 주의 결핍 개선 등의 정신건강적인 효과도 있는 것으로 알려져 있다 [1]. 또한, 현대 도시인들의 정신적, 정서적 웰빙과 회복을 위하여 음악을 통한 기분의 환기 효과를 의미하는 Jazzercise effect개념을 포괄한 music therapy를 통한 정서적인 회복 효과를 목적으로 하는 치료법이 제안되어 왔고 [2], 또한 Attention restoration theory (ART) [3]에 입각하여, soundscape 환경에서 restoration effect 가 연구되었다 [4, 5].

음악과 마사지의 정신생리학적 회복효과에 대한 임상적 증거는 부족하며, 복합적인 효과는 조사된 바 없다. 본 연구에서는 건강한 성인을 대상으로 음향특성이 비슷한 심상음악(imaginary music)과 마사지가 제공되는 안마의자 (더 팬텀: BFR-8050, 바디프랜드)의 사용 전후로 뇌파 측정과 스트레스 검사를 수행하였다.

2.연구 방법

피험자의 스트레스 개선 효과를 평가하기 위해 한글판 스트레스 자가척도 (PSS, Perceived Stress Scale) [6]를 사용하였으며, 심박변이도는 3 채널의 HRV 측정기기를 사용하여 3 분(180 초) 동안 측정하였다 [7]. 설문과 측정은 처치 전후로 이루어졌다.

본 분석에 앞서 결과의 경향성을 알아보기 위하여 32 명의 피험자 중 30 대이상 10 명을 성인을 대상으로 preliminary study 를 진행하였다. 피험자의 안마의자에서의 처치는 각각 20 분씩 처치 A: 활동 없는 휴식, 처치 B: 마사지, 처치 C: 마사지+심상음악이며, 각 피험자는 최소 1 주일 이상의 간격으로 시행하였다. 처치 순서는 무작위로 배정되었다.

심상음악은 5 개가 사용되었으며 그림 1, 2 에서와 같이 5 개(a-e) 심상음악 중 음원 b 의 경우 파도소리 등에 의하여 전반부 저음 특성이 두드러지며, 평균 음압레벨(L_{Aeq})과 음의 변동성(L_{A10-90})이 높게 나타났으나 전체적으로 다섯 음원의 음향 파라메터의 편차는 크지 않았다.

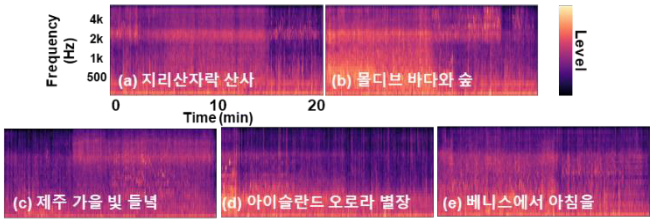


그림 1. 심상음악 음원의 Mel-spectrogram

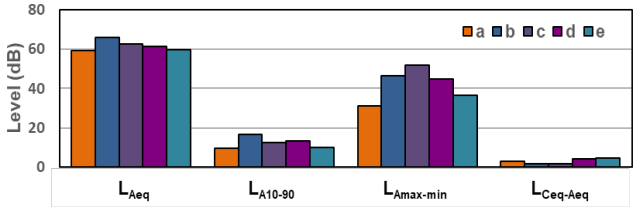


그림 2. 심상음악 음원의 음향특성

본 실험에서 HRV 측정 지표는 1) 자율신경계의 전체적인 활성 정도를 의미하는 total power (TP), 2) 스트레스 저항도를 의미하는 굴리듬 (sinus rhythm) 사이의 R-R 간격의 표준 편차로 계산되는 the standard deviation of

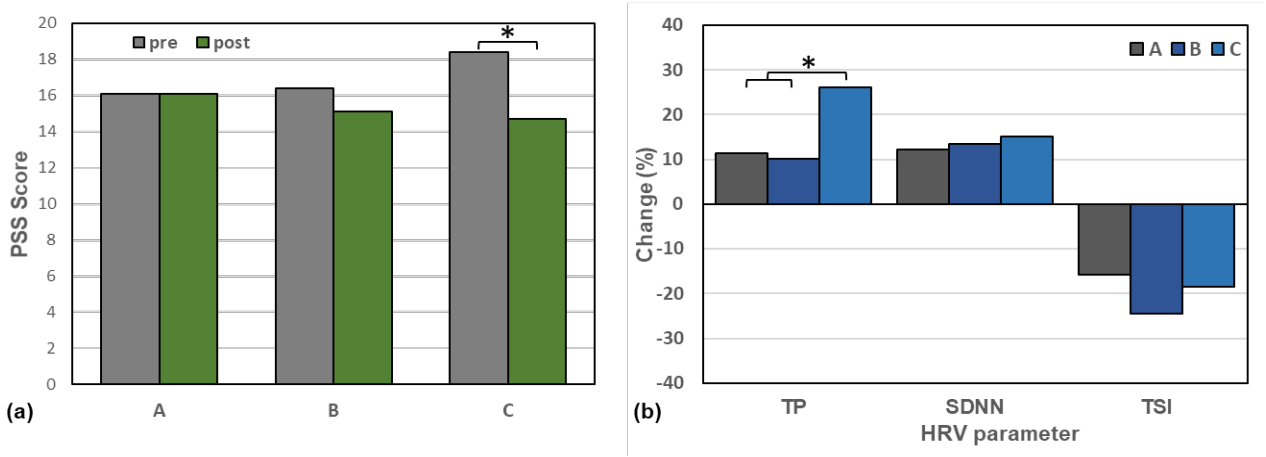


그림 3. (a) 처치에 따른 심리반응 (b) 처치에 따른 생리반응 (HRV)

normal to normal interval(SDNN), 3) 스트레스 지수를 의미하는 temporary stationarity index (TSI) 이며 HR 과 HRV 등의 파라미터를 이용해 인체에 가해지는 pressure 의 정도를 표현한다.

3. 연구 결과

그림 3(a)에서 나타난 바와 같이 스트레스 해소 측면의 심리반응 데이터를 수집하기 위하여 사용된 PSS 설문 척도에서는 처치 C 전후의 설문점수 변화가 통계적으로 유의하게 나타났다 (Mann-Whitney U test, 유의확률: 0.043). 기계적마사지와 심상음악이 결합된 처치가 피험자들로 하여금 유의미한 스트레스 정서장애 개선 효과를 보였기 때문인 것을 사료된다.

그림 3(b) 에서와 같이 모든 처치에서 TP와 SDNN의 증가, TSI 의 감소를 확인하였는데, 이는 모든 처치가 휴식으로 작용하였기에 나타난 변화로 사료된다. 특히 처치 C의 경우 A, B에 비하여 TP 증가율이 높았는데(유의확률: 0.022), 이는 기계적 마사지와 심상음악이 결합된 처치가 보다 자율신경계 활성에 긍정적인 생리반응을 이끌어 낸 것으로 해석할 수 있다.

그림 3(b)의 처치 B 는 Relaxation 효과로 TSI 감소에서 가장 높은 효과가 있는 것으로 해석되나, 바쁜 일상을 보내는 현대 도시인이 활동시간 중 짧은 처치 후 일상으로 복귀해야 하는 현실을 생각하면 TP와 SDNN의 증가가 가장 크고 TSI 감소효과도 효과적인 처치 C 가 정신생리학적으로 가장 효과적인 처치가 될 수 있다고 사료된다.

4. 결론

본 연구에서는 심상음악과 결합된 마사지의 정신생리학적 회복효과를 확인하는 것을 목표로 하였으며, 심상음악과 결합된 마사지는 심리학적으로 유의한 효과가 있음을 설문 결과를 통해 확인하였고 HRV 분석을 통해 생리학적으로도 유의함을 확인하였다. 단순 마사지보다 심상음악과 결합된 마사지가 바쁜 현대 도시인들에게 더 효과적인 치료가 될 수 있다고 사료된다.

향후 연구에서는 마사지와 심상음악 간의 상관관계를 파악하기 위하여 심상음악 단독 처치와 기존 연구와의 비교를 진행하는 것이 필요하며, 더 많은 피험자의 설문 및 실험을 통한 데이터 수집을 통하여 보다 음악과 마사지의 정신생리학적 회복효과에 대한 보다 정확한 근거를 마련할 필요가 있다.

5. Acknowledgements

본 초록은 (주)바디프랜드의 지원을 받아 수행된 연구임(202200000003599)

6.참고 문헌

[1] Field, T., Diego, M., & Hernandez-Reif, M. (2007). Massage therapy research. Developmental Review, 27(1), 75-89.

[2] Robinson, J. (2005). Deeper than reason: Emotion and its role in literature, music, and art. Oxford University Press on Demand.

[3] Kaplan, R., & Kaplan, S. (1989). The experience of nature: A psychological perspective. Cambridge university press.

[4] 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.

[5] Jeon, J. Y., Jo, H. I., & Lee, K. (2021). Potential restorative effects of urban soundscapes: Personality traits, temperament, and perceptions of VR urban environments. Landscape and Urban Planning, 214, 104188.

[6] Cohen, S. (1986). Contrasting the Hassles Scale and the Perceived Stress Scale: Who's really measuring appraised stress?

[7] Choi, W. J, Lee, B. C, Jeong, K. S, & Lee, Y.J(2017). Minimum Measurement Time Affecting the Reliability of the Heart Rate Variability Analysis. Korean Journal of Health Promotion, 17(4):269-274

P-059

압력센서와 PPG 센서를 이용한 맥파전달시간 측정 방법

윤희진[1] , 조재걸[2*]

순천향대학교 일반대학원 바이오메디컬공학과[1] ,

순천향대학교 의공학과[2]

Method for measuring pulse transit time using pressure sensor and PPG sensor

Heejin Yoon[1] , Jaegeol Cho[2*]

Graduate Student, Dept. of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea[1]

Dept. of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea[2]

*jaegeolcho@sch.ac.kr

Abstract

Pulse transit time(PTT) is an indicator that can estimate continuous blood pressure non-invasively. Using a pressure sensor and a PPG sensor, measure the waveform of the radial artery and capillary of the wrist and measure the new PTT with the peak of each waveform. The relationship between measured PTT and blood pressure was compared by changing the height of the arm from heart. The results confirmed that SBP and DBP showed a high negative correlation of -0.85 and -0.97, respectively. Therefore, PTT using a pressure sensor and a PPG sensor at the wrist is expected to be a useful indicator for estimating blood pressure. In the future, it is expected that blood pressure can be conveniently and continuously estimated using PTT measured at the wrist.

1. 연구 배경

현대 사회에서 고혈압 등 심혈관 질환의 사망률이 증가하고 있는 추세인 만큼 심혈관 계통을 진단, 치료, 관리하는 것이 중요하다. 그 중에서 가장 중요하는 것은 혈압 측정이다. 혈압은 심장의 출력, 혈관의 탄성도, 생리적인 변화 등을 나타내 심혈관계의 통합된 기능을 이해하는데 도움이 된다. 따라서, 평상시에도 연속적으로 혈압을 측정하여 심혈관 상태를 관리할 필요가 있다.

대부분의 혈압을 측정하는 방법은 커프(Cuff)를 이용한 오실로메트릭 방법 (Oscillometric method)이다. 이 방법은 커프에 공기를 주입하여 상완을 압박한 후, 공기를 빼내 감압하므로 혈액의 흐름에 따른 진동으로 혈압을 추정하는 방식이다. 하지만 커프를 사용해야 하며 연속적으로 혈압을 측정할 수 없다는 단점이 있다.

최근 여러 연구에서 커프를 이용하지 않고 혈압을 추정하는 방법의 하나로 맥파전달시간(Pulse Transit Time, PTT)를 이용한 방법이 시도되고 있다. 맥파전달시간은 심장에서 발생하는 맥동 파형이 혈관을 따라 전달되며 동맥 경로상의 두 지점에서 발생하는 시간 차이를 의미한다.[1] 맥파전달시간은 혈관의 탄성도를 나타내는 지표로 사용되며, 동맥 혈관 내의 혈압이 증가하면 동맥벽이 경화되는 효과로 인하여 맥파전달시간은 감소하게 되며, 혈압이 감소하면 맥파전달시간이 증가하기 때문에 이를 이용하여 혈압을 추정한다.

맥파전달시간을 측정하기 위해 사용되는 대표적인 방법은 ECG(Electrocardiogram, 심전도)센서와 PPG (Photoplethysmogram, 광전용적맥파) 센서를 이용하는 것이다. 또한, 최근 새로운 연구에서 MWPPG(Multi-wavelength Photoplethysmogram, 다파장 광전용적맥파) 센서를 이용하여 국소적인 부위에서 맥파전달시간을 측정하는 연구가 존재하고 있다.[2] 피부의 깊이에 따라 다른 혈관이 존재하고 있으며, 각 혈관에 흐르는 혈류의 유속이 다르다. PPG 센서는 파장대에 따라 피부에 침투될 수 있는 깊이가 다르기 때문에 파장대가 다른 PPG 센서를 이용하여 피부의 혈관에 흐르는 혈류의 시간 차이인 맥파전달시간을 측정한다.

따라서, 본 연구에서는 피부의 깊이에 따라 흐르는 각 혈류의 파형을 압력센서와 PPG 센서를 이용하여 새로운 맥파전달시간 측정 방법을 제안한다. 손목의 요골동맥의 파형과 손등에서 모세혈관의 파형에서 측정하여 두 지점에서 발생하는 맥파전달시간을 검출하여 혈압과 상관관계를 비교 검증하였다.

2.연구 방법

2-1 Physiological background

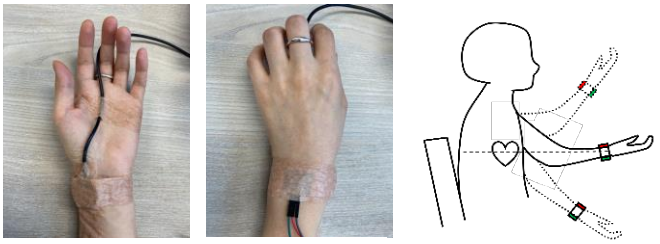
피부의 깊이에 따라 다른 혈관이 존재하고 있으며, 각 혈관에 흐르는 혈류의 유속이 다르다. 피부 가장 가까운 곳에는 모세혈관이 존재하고, 피부 깊숙한 곳에는 동맥이 존재한다. 심장에서 분출되는 혈액은 대동맥, 동맥, 소동맥, 모세혈관 순서로 전달된다.

대동맥은 혈관에서 가장 지름이 크고 벽이 두꺼우며, 모세혈관은 지름이 작고 가늘며 벽이 얇다. 따라서, 맥파 전달 속도는 대동맥에서 가장 빠르고, 모세혈관에서 가장 느려 심장으로부터 동맥에 전달된 맥파가 모세혈관까지 전달되기에는 시간이 필요하다. 동맥에서 모세혈관까지 전달되는 맥파전달시간 또한 혈압에 따라 변화하므로 동맥의 맥파와 모세혈관 맥파의 시간 차이를 측정하여 혈압의 변화에 따른 맥파전달시간의 변화를 측정할 수 있다.

2-2 Experiment design

손목의 요골동맥과 모세혈관의 맥파전달시간이 팔의 높이에 따른 혈압 변화에 잘 반영하는지 확인하는 실험을 진행하였다. 피험자는 다른 외부 환경의 영향을 받지 않도록 앉은 상태에서 측정하였다. 의료용 테이프를 이용하여 압력(압전)센서는 왼쪽 손목의 요골동맥에 부착하였고, PPG 센서는 왼쪽 손목의 반대편이 손등에 부착하여 모세혈관 신호를 측정하였다(그림1,(a),(b)).

손목의 요골동맥은 심장에서 손목으로 흐르는 큰 동맥 중 하나로 심장 박동에 따라 일정한 주기로 확장과 수축을 반복하며 맥동을 생성하고, 이를 압력(압전)센서로 감지한다.



(a) (b) (c)

그림 1 왼쪽 손목의 센서 부착 위치 및 측정 방법 (a)압력 센서-요골동맥 (b)PPG 센서-모세혈관 (c)팔 위치 변화 방법

손등의 모세혈관은 PPG 센서의 파장대는 피부에 가장 가까운 곳에 있는 모세혈관을 측정할 수 있는 짧은 파장인 Green wavelength PPG 센서를 사용한다.

생체 신호 측정 장비는 압전센서인 Physiological sounds microphone(TSD108, Biopac System Inc, USA)와 PPG 펄스 센서로 Biopac 장치를 통해 Sampling rate를 2kHz로 측정하였다. 혈압과 맥파전달시간의 관계를 비교하기 위해 오른팔 상완에는 가정용 혈압계(HEM-7121, Omron)를 착용하였다. 혈압계는 심장 높이에서 각 센서의 데이터와 함께 획득하였다. 이후 피험자의 팔의 높이를 제한하지 않고 센서를 착용한 왼쪽 팔을 심장의 위, 아래로 움직여 각 위치에서 고정한 상태에서 10초 동안 측정하였다. (그림1,(c))

2-3 Processing data

측정된 데이터는 MATLAB을 이용하여 필터링 과정을 진행하였다. 측정 과정에서 압력(압전)센서와 PPG 센서에서 발생하는 노이즈를 Band Pass Filter 0.5-10Hz을 이용하여 제거하였다. 노이즈가 제거된 압력(압전)신호와 PPG 신호 데이터를 1차 미분을 이용하여 Peak 점을 검출하였다. 각 센서의 Peak와 Peak의 시간 차이를 계산하여 맥파전달시간으로 검출하였다.

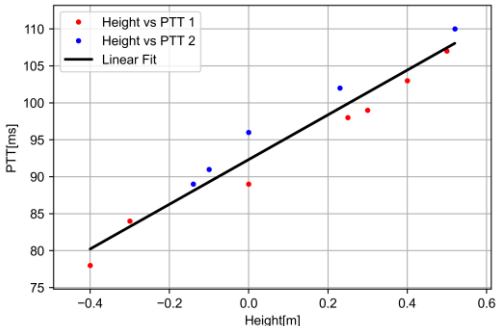
3. 연구 결과

본 연구에서 심장 높이에서 측정된 가정용 혈압계의 혈압을 높이에 따른 혈압 측정값을 계산하여 각 센서를 이용하여 측정한 맥파전달시간과 비교하였다. 혈압의 높이에 따른 압력의 수식은 다음 식(1)과 같다.

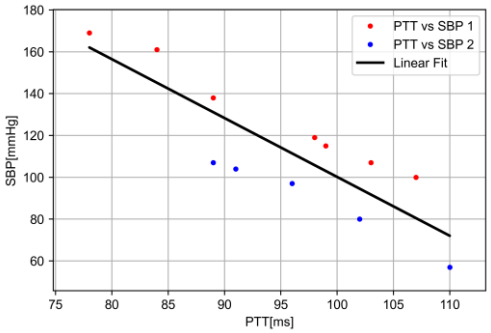
$$P = P_0 + \rho g h \quad (1)$$

ρ는 혈액의 밀도로 $1060 kg/m^3$, g는 중력가속도로 9.8 m/s^2, h는 심장으로부터 팔의 높이이다. 혈압과 맥파전달시간 사이에 음의 상관관계가 존재한다[3]는 것을 확인할 수 있다.

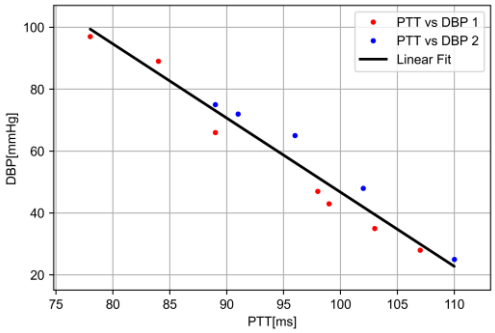
그림 2의 (a) 팔의 높이에 따른 맥파전달시간의 관계를 보면 팔의 높이가 높을수록 혈압이 떨어지면서 맥파전달시간이 증가하고, 반대인 상태에서 맥파전달시간이 높아지는 것을 확인할 수 있다(r=0.97). 또한, 그림 2의 (b), (c)에서 혈압과 맥파전달시간 사이에는 음의 상관관계 SBP와 DBP 각각 -0.85, -0.97으로 나타나 높은 음의 상관관계를 나타나는 것으로 확인하였다. 따라서, 손목에서 압력센서와 PPG 센서를 이용한 맥파전달시간이 혈압을 추정하는데 유용한 지표가 될 것으로 예상된다. 향후 손목에서 측정하는 맥파전달시간을 이용하여 편리하게 연속적으로 혈압을 추정할 수 있을 것으로 기대한다.



(a)



(b)



(c)

그림 2 팔의 높이에 따른 혈압 변화 비교

(a) 팔의 높이에 따른 맥파전달시간의 관계 (b) SBP와 맥파전달시간의 관계 (c) DBP와 맥파전달시간의 관계

4. Acknowledgements

이 논문은 2018년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (NRF-2018R1D1A1B07050427)

5.참고 문헌

[1] Geddes, L. A., et al. "Pulse transit time as an indicator of arterial blood pressure." psychophysiology 18.1 (1981): 71-74.

[2] Liu, Jing, et al. "Multi-wavelength photoplethysmography enabling continuous blood pressure measurement with compact wearable electronics." IEEE Transactions on Biomedical Engineering 66.6 (2018): 1514-1525.

[3] He, Xiaochuan, Rafik A. Goubran, and Xiaoping P. Liu. "Evaluation of the correlation between blood pressure and pulse transit time." 2013 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA). IEEE, 2013.

P-060

뇌신호 이해를 위한 활동전위 분석 기법의 연구 동향

장호민[1], 최지웅[1, 2*]

대구경북과학기술원 전기전자컴퓨터공학과[1]

대구경북과학기술원 뇌공학융합연구센터[2]

Research trends on action potential analysis methods for understanding brain signals

Homin Jang[1], Ji-Woong Choi[1*]

Department of Electrical Engineering and Computer Science, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology (DGIST), Korea[1]

Brain Engineering Convergence Research Center, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology (DGIST), Korea[2]

[*]jwchoi@dgist.ac.kr

Abstract

With the development of brain engineering, various techniques and research addressing brain signals are expanding. Invasive brain signal recording using electrodes provides much information about the neural response because of its high spatial-temporal resolution. However, extracting specific information from brain signals, which are high-resolution time-series data, is difficult. Here, we present information on analysis techniques, recent research trends, and issues of brain signals recorded by invasive electrodes. This paper will help research and related technology development based on brain signal analysis.

1. 연구 배경

뇌신호 (brain signals)은 뇌 내에서 상호 연결된 수백 억 개의 신경세포 (neuron)가 외부의 자극과 신체의 반응에 대한 정보를 전기적인 신호의 형태로 주고받음으로써 발생한다. 최근에는 뇌공학 분야의 발전에 의해 뇌신호에 내재된 정보를 추출하여 인지 및 신체 활동이 뇌에서 처리되는 과정을 밝히고, 이를 뇌-컴퓨터 인터페이스 (brain-computer interface; BCI) 개발 및 뇌질환 진단과 치료에 적용하는 시도가 확대되고 있다.

뇌신호를 측정하는 방식은 크게 침습적 (invasive) 방식과 비침습적 (non-invasive) 방식으로 나뉘는데, 이 중 침습적 방식의 경우 뇌 심부의 세부영역에 속한 단일 신경세포 (single unit; SU)의 활동전위 (action potential; AP)와 신경세포 population의 전기적 신호를 높은 시간 및 공간 해상도로 측정할 수 있는 장점을 가진다. 이로 인해 침습적 측정 방식은 신경세포의 반응에 대해 보다 많은 정보량을 포함한 뇌신호 데이터를 제공할 수 있어, 뇌질환 치료를 위한 뇌심부자극기 (deep brain stimulation; DBS)와 같이 높은 뇌신호 분석 성능을 요구하는 장비에 널리 활용되고 있다. 그러나 침습적 방식의 많은 정보량은 연구자가 복잡한 시계열 데이터에서 원하는 정보만 추출 및 분석하기 어렵게 만들어 이를 해결하기 위한 다양한 분석 기법이 제시되고 있다.

본 논문에서는 기존에 제시된 AP 및 신경세포 population의 신호를 분석하는 이론 및 기법을 조사하고, 현재 논의되고 있는 주요 쟁점에 대한 정보를 제공한다. 우선 뇌신호를 전처리 하는 기법의 파이프라인에 대한 설명을 제공하고, AP와 신경세포 population의 활동 패턴을 분석하는 기존 기법에 대한 포괄적인 내용을 다룬다. 이후 고밀도 다채널 전극(high-density multi-channel electrode)과 딥러닝 (deep learning; DL) 기법의 발전으로 제시된 뇌신호 분석 분야의 최근 주요 쟁점인 신경세포의 population 수준 활동에 대한 dynamics 등을 간략히 소개한다.

2. 본론

I. 뇌신호의 전처리 파이프라인

개체가 특정 행동을 수행하거나 자극에 대한 반응을 보일 때 뇌의 세부 영역에서 SU 간의 정보전달이 어떤 신호패턴을 통해 이루어지는지 분석하기 위해선 그림 1과 같은 과정을 통해 측정된 뇌신호에서 spike라 불리는 SU의 AP를 추출 및 분리하는 전처리가 필요하다[1]. 전극을 통해 측정한 전기적 신호는 뇌신호 외에 회로 노이즈와 신체의 움직임에 의한 노이즈 등을 포함하고 있어 대역 필터 (band-pass filter)를 통한 노이즈의 제거가 필요하다. 이때, 통과 주파수 대역은 300-5000 Hz를 주로 이용하는데 이는 고주파수의 노이즈와 저주파수의 회로 노이즈를 제거하고, 대규모 신경세포의 활동으로 인해 형성되며 300 Hz 내외의 주파수를 가지는 local field potentials (LFP)를 spike 신호와 분리하기 위함이다. 필터링 된 뇌신호에서 sparse하게 발생하며 특징적인 peak를 가지는 spike를 추출하기 위해 threshold 기반의 spike detection 과정을 거친다. 이때 threhold는 다음과 같이 정의된다.

$$Threshold = k * \hat{\sigma} \quad (1)$$

$$\hat{\sigma} = \frac{median(|X|)}{0.6745} \quad (2)$$

k 는 노이즈 대비 통계적으로 극단적인 값을 가지는 spike의 peak를 고려해 3-5 사이의 값을 가진다. $\hat{\sigma}$는 배경 노이즈 (background noise)의 standard deviation (SD)을 추정하며, 측정된 신호 X의 절대값의 median을 기반으로 한다. 이는 평균을 기반으로 한 sample standard deviation과 비교했을 때 spike의 발생 빈도가 높아도 배경 노이즈의 세기를 과대평가하는 문제점을 완화한다[2]. 이후 spike의 peak 포인트를 기준으로 windowing을 진행하고, 서로 다른 신경세포에서 발생한 spike를 분리하기 위해 feature extraction 및 clustering을 진행한다. Feature extraction을 위한 기법으론 주성분 분석 (principal component analysis)이나 웨이블릿 변환 (wavelet transform) 등이 있으며 clustering에는 k-means clustering, WaveCluster, Kilosort 등의 기법이 알려져 있다. 이 중 Kilosort는 spike shape을 기반으로 cost function의 최소화하는 template matching 기법을 통해 spike detection과 sorting을 동시에 진행하며 기존의 threshold 기반 spike detection 기법보다

노이즈에 더 강건한 결과를 보였다[3].

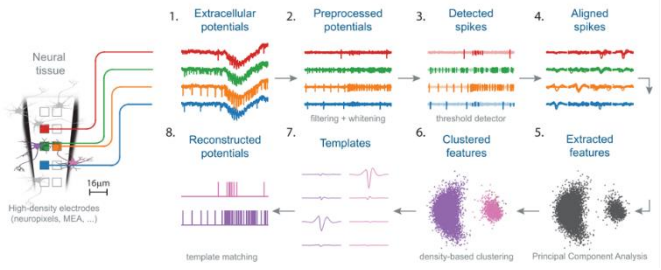


그림 1. SU의 spike 추출을 위한 전처리 과정 [1]

II. Spike의 발생 패턴 분석 기법

Sorting 된 spike는 크게 tonic, irregular, 그리고 burst 패턴을 가지고 각각의 패턴은 spike 발생 속도에 의해 추가적인 세부 패턴으로 구분된다[4, 5]. Spike의 패턴 분석은 특정 SU의 spike 간 발생 시간 간격 (inter-spike interval; ISI)을 이용하며 이는 크게 ISI 기반 그래프의 형태를 비교하는 기법과 정량적 값을 비교하는 기법으로 나뉜다. 그래프 기반의 기법은 log-ISI histogram과 auto-correlogram이 있으며 그래프의 형태를 기반으로 spike의 발생 패턴을 구분한다. 두 그래프는 spike의 발생 패턴에 따른 특징적인 형태를 보이는데, burst 패턴의 경우 burst firing 구간과 resting 구간의 ISI가 반영되어 각각의 그래프에서 구분되는 여러 peak를 형성한다[5, 6]. 정량적 기법은 SU spike의 패턴이 얼마나 burst 혹은 irregular 한지 설명하는 몇 가지 지표를 포함한다. Burst 패턴의 정량화 기법으로는 surprise statistics에 기반한 Poisson surprise (PS), Rank surprise (RS), robust Gaussian surprise (RGS) 등의 기법과 threshold에 기반한 MaxInterval (MI)과 burst index (BI) 등이 있으며[7], Irregular 패턴의 정량화 기법은 coefficient of variance, local variance of ISI 등이 제시되었다[8].

III. Population dynamics modeling

Neuropixel과 같은 고밀도 다채널 전극의 발전에 따라 보다 높은 공간 해상도로 보다 많은 SU의 spike를 동시에 측정할 수 있게 되었다[9]. 그러나 SU spike의 ISI에 기반한 기존 분석법은 신경세포 population 수준의 활동을 설명하기 적합하지 않으며, 시계열 데이터인 뇌신호의 시간 정보를 활용하지 않아 신경세포의 반응에 대한 dynamics 분석 또한 제공하지 못했다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 신경세포 population의 활동 및 반응을 시간에 따른 모델로 설명 및 분석하는 population dynamics modeling이 제시되었다. Population dynamics modeling은 각 채널에서 측정된 spike의 발생 빈도수 (firing rate)를 기반으로 하며 다음과 같이 정의된다[10].

$$\dot{\boldsymbol{r}}(t) = f\big(\boldsymbol{r}(t)\big) + \boldsymbol{u}(t) \quad (3)$$

여기서 $\boldsymbol{r}$은 채널에서 측정된 모든 뉴런의 firing rate에 대한 벡터이며 이는 population response 혹은 neural state를 의미하며 $\dot{\boldsymbol{r}}$은 이의 미분이다. f는 개체의 신체 및 인지 활동 위한 neural state tuning function이며 $\boldsymbol{u}$는 각 뉴런의 external input에 대한 벡터이다. 개체가 걷거나 (walking) 팔을 목표 지점에 뻗는 (reaching) 등 동작을 수행할 때 운동 피질 (motor cortex)의 뇌신호에선 규칙적인 oscillation pattern가 발생한다고 알려져 있으며, 이로 인해 운동과 관련된 영역의 뇌신호를 분석할 때 f는 주로 rhythmic한 rotational function으로 modeling 되었다[10, 11]. 최근에는 dynamics modeling에 sequential auto-encoder를 적용하여 single-trial 데이터만으로 안정적으로 data-driven population dynamics modeling을 수행하는 연구 결과 또한 제시되고 있다[12].

3. 결론

SU의 AP인 spike를 기반으로 한 분석은 시간 및 공간 해상도가 높은 침습적 측정 방식의 뇌신호를 이해하기 위한 효과적인 방법이다. 본 논문에서는 기존에 제시된 SU spike 분석 기법과 함께 고밀도 다채널 전극의 발전으로 제시된 최근 연구의 주요 쟁점인 population dynamics와 관련된 연구 사례를 소개하였다. 이는 향후 DBS와 같은 침습형 전자약이나 BCI처럼 높은 시간 및 공간 해상도를 요구하는 뇌공학 기술의 연구 및 개발에 도움이 될 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 바이오의료기술개발사업 (No. 2017M3A9G8084463) 및 DGIST 일반사업 (22-IJRP-01)의 지원을 받아 수행된 연구임.

5.참고 문헌

[1] A. P. Buccino, et al. "Spike sorting: new trends and challenges of the era of high-density probes." *Progress in Biomedical Engineering*, Vol 4, p.022005, 2022

[2] R. Q. Quiroga, et al. “Unsupervised Spike Detection and Sorting with Wavelets and Superparamagnetic Clustering” *Neural computation,* Vol 16, No.8, p.1661–1687, 2004

[3] M. Pachitariu, et al. “Fast and accurate spike sorting of high-channel count probes with KiloSort” *Advances in neural information processing systems 29*, 2016

[4] X. Zhu, et al. “Memristor networks for real-time neural activity analysis” *Nature communications*, Vol 11, No.1, p.2439, 2020

[5] L. G. Nowak, et al. “Electrophysiological Classes of Cat Primary Visual Cortical Neurons In Vivo as Revealed by Quantitative Analyses” *Journal of neurophysiology*, Vol 89, No. 3, p.1541-1566, 2003

[6] Y. Li, et al. “Association with Reward Negatively Modulates Short Latency Phasic Conditioned Responses of Dorsal Raphe Nucleus Neurons in Freely Moving Rats” *Journal of neuroscience*, Vol 33, No.11, p.5065-5078, 2013

[7] E. Cotterill, et al. “A comparison of computational methods for detecting bursts in neuronal spike trains and their application to human stem cell-derived neuronal networks” *Journal of neurophysiology*, Vol 116, No. 2, p.306-321, 2016

[8] S. Shinomoto, et al. “Differences in spiking patterns among cortical neurons” *Neural computation*, Vol 15, No.12, p.2823-2842, 2003

[9] N. A. Steinmetz, et al. “Neuropixels 2.0: A miniaturized high-density probe for stable, long-term brain recordings” *Science*, Vol 372, No. 6539, p.eabf4588, 2021

[10] M. Churchland, et al. "Neural population dynamics during reaching." *Nature,* Vol 487, No.7405, p. 51-56, 2012.

[11] E. M. Trautmann, et al. “Accurate Estimation of Neural Population Dynamics without Spike Sorting” *Neuron,* Vol 103, No.2, p.292-308, 2019

[12] C. Pandarinath, et al. “Inferring single-trial neural population dynamics using sequential auto-encoders." *Nature methods,* Vol 15, No.10, p.805-815, 2018

P-061

반지형 디바이스를 이용한 수면 여부 검출 알고리즘에 관한 연구

이은주[1], 조재걸[2*]

순천향대학교 일반대학원 바이오메디컬공학과[1]

순천향대학교 의공학과[2*]

A Study on Sleep Detection Algorithm Using Ring-Shaped Device

Eunju Lee[1], Jaegeol Cho[2*]

Graduate Student, Dept. of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea[1]

Dept. of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea[2*]

[*]jaegeolcho@sch.ac.kr

Abstract

Sleep is a physiological activity essential to human life, akin to water and air. While polysomnography, a comprehensive assessment of physiological changes during sleep, is considered the gold standard for sleep monitoring, there are many drawbacks to using it in daily life. To address this issue, we propose a ring-shaped device for everyday sleep monitoring. Using this device, we developed an algorithm to classify sleep-wake states based on movement information, achieving an accuracy of 79%. We plan to further improve this algorithm by incorporating an EDA sensor.

1. 연구 배경

사람은 평생의 약 3분의 1을 수면으로 보내고 있고, 수면은 물과 공기와 같이 삶에서 없어서는 안 되는 생리학적 활동이다. 또한, 수면은 건강 회복, 기억 처리, 기억 보존 등과 관련이 있다. 수면의 질이 저하되거나 수면 시간이 짧아지게 되면 주간 활동의 정신적, 육체적 질을 저하시키게 된다. 잠이 오지 않는 상태인 불면증과 잠자는 동안 반복적으로 정상적인 호흡을 방해하는 수면 호흡 장애 등이 가장 흔한 수면 장애이다[1]. 수면 시간과 사망률에 대한 분석에 따르면 정상적인 수면 시간보다 짧거나 긴 수면시간은 사망 위험 증가와 관련이 있다. 또한, 수면 시간은 불면증을 진단하고 수면의 질을 평가할 때 중요할 뿐만 아니라 수면 부족으로 식별하는 데에도 도움이 된다. 따라서 수면과 건강한 삶의 관계를 연구하기 위해서는 수면을 정확하게 모니터링하는 것이 중요하다[2].

수면 중 발생하는 생리학적 변화를 종합적으로 기록하는 수면 다원 검사(Polysomnography, PSG)는 수면 모니터링의 gold standard으로 간주되고 있다. AASM(American Academy of Sleep Medicine)의 채점 기준에 따르면[3], 수면 단계는 뇌파 (Electroencephalography, EEG), 안전도 (Electrooculography, EOG), 근전도(Electromyography, EMG)를 기반으로 결정된다.

수면 다원 검사가 수면 단계 및 수면 시간 평가에 많이 사용이 되고 수면 모니터링의 gold standard 이긴 하지만 수면 다원 검사의 기록은 통제된 병원 환경에서 측정이 되고 있다. 수면 다원 검사는 수면을 채점할 수 있는 숙련된 전문가와 높은 검사 비용이 필요하다. 또한, 수면 다원 검사를 진행할 때 잠자는 사람의 얼굴과 몸에 많은 센서를 부착하게 되는데 이러한 점이 검사를 받는 사람에게는 불편할 수가 있다. 이러한 수면 다원 검사의 특징 때문에 일상적인 수면 모니터링을 하기에는 부담스러운 면이 있다.

수면 다원 검사의 큰 단점인 일상적인 환경에서 수면을 모니터링을 할 수 없다는 점을 보완하기 위해 일상생활에서 사용이 가능한 반지형 수면 모니터링 장치, 즉 반지형 디바이스를 제안하고자 한다. 그리고 반지형 디바이스를 통해 수면-각성을 판단할 수 있는 알고리즘을 개발하고자 한다.

2.연구 방법

일상생활에서도 사용할 수 있는 반지형 디바이스를 제안하기 위해 실험을 진행했다. 피험자의 정확한 수면-각성 단계를 추정하기 위해서 수면 다원 검사를 진행하고 제안한 반지형 디바이스를 함께 착용해 데이터를 얻었다. 반지형 디바이스의 경우 그림 1. 과같이 손가락에 착용하여 실험을 진행했다. 수면 다원 검사는 순천향대학교 부속 천안병원에서 임상실험(IRB No. SCHCA 2022-03-026)을 진행했다.



그림 1. 반지형 디바이스 착용 위치

수면 중 움직임 정보를 획득하기 위해서 가속도 센서를 사용했다. 가속도 센서의 sampling rate는 50Hz으로 움직임 정보를 획득했다. 수면-각성을 판단하기 위하여 가속도 센서 데이터는 다음과 같은 전처리를 거쳐 수면-각성 알고리즘의 입력으로 사용된다.

가속도 센서를 통해 획득한 3축 가속도 데이터인 X 축 데이터, Y 축 데이터, Z 축 데이터를 식 (1)을 통해 1차원 움직임 값으로 반환한다. 1차원으로 변환된 움직임 값 Movement는 Butterworth Filter(주파수:0.25~4Hz, 차수:4)를 통해 잡음을 제거하게 된다.

$$Movement = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2} \quad \text{식(1)}$$

필터링을 거친 움직임 값 Movement는 그림 2. 과 같은 알고리즘의 입력으로 사용하게 되고 알고리즘을 통해 각성, 수면 두 가지의 단계 중 하나로 분류하게 된다.

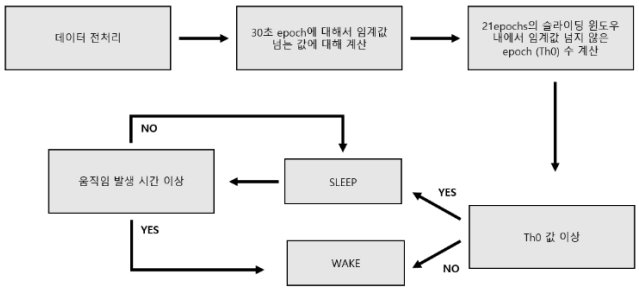


그림 2. 수면-각성 구분 알고리즘

3.1 연구 결과

알고리즘은 5개의 Training Set로 트레이닝을 진행하였고 5개의 Test Set로 제안한 알고리즘의 정확도 검증을 실행했다. 알고리즘의 정확도 검증은 5개의 Test Set의 수면 다원 검사의 수면-각성과 알고리즘을 통해 분류한 수면-각성을 MATLAB으로 비교하여 진행했다.

그림 3. 는 알고리즘을 통해 분류한 수면-각성과 PSG의 수면-각성을 비교한 hypnogram이다. 검은색 그래프가 PSG의 수면-각성 hypnogram이고 붉은색 그래프가 알고리즘을 통해 분류한 수면-각성 hypnogram이다. 알고리즘으로 분류한 수면-각성의 정확도는 수면 다원 검사의 수면-각성과 비교한 결과 약 79%로 나왔다.

표 1. 는 수면 다원 검사의 Wake epoch와 Sleep epoch와 알고리즘의 Wake epoch와 Sleep epoch가 얼마나 일치하는지를 정리한 표이다.

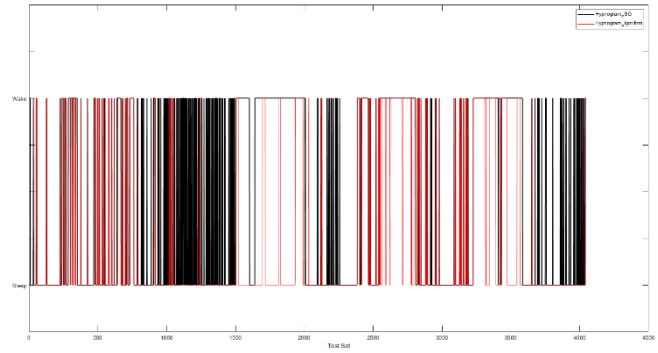


그림 3. 5개의 Test Set 알고리즘 결과
(정확도 : 78.48%)

	수면 다원 검사		
알고리즘	WAKE	SLEEP	TOTAL
WAKE	832	31	864
	49.76%	1.32%	
SLEEP	840	2344	3184
	50.24%	98.68%	
TOTAL	1672	2375	4047
			78.48%

표 1. 5개의 Test Set와 수면 다원 검사의
Sleep epoch/Wake epoch 일치

3.2 향후 계획

가속도 데이터를 활용하여 알고리즘을 작성하였을 때 정확도가 좋지 않은 것을 볼 수 있다. 알고리즘의 정확도를 높이기 위해서 EDA(Electrodermal Activity) 센서를 ACC 센서와 함께 사용할 예정이다. EDA(Electrodermal Activity)는 발한에 대한 피부 전도도의 변화를 나타낸다. 발한은 교감신경계에 의해 조절되기 때문에, 피부 전도도는 생리학적 또는 심리적인 변화를 나타낸다. 따라서 EDA 신호를 이용하면 피험자의 교감 및 감정적 반응을 측정할 수 있게 된다 [2].

반지형 디바이스가 손가락에서 측정되므로 손바닥에서 발생되는 발한이 중요하다. 손바닥 발한에 대한 이전 연구에서 손바닥 땀의 경우 고온의 환경에서도 피험자가 편안한 경우 발한이 거의 일어나지 않는다는 것을 볼 수 있다. 그리고 고온의 환경에서 사이클링, 암산을 수행한 다음 손바닥 땀이 증가하는 것을 볼 수 있다. 이러한 결과를 보게 되면 손바닥에서의 발한은 체온 조절의 역할을 하지 않고 심리적인 영향을 받는 것을 볼 수 있다 [4].

보통의 EDA 센서의 경우 두 손가락 혹은 손바닥에서 측정되지만 제안한 반지형 디바이스의 경우에는 한 손가락에서 측정되어야 된다. 한 손가락에서 EDA를 측정한 것과 두 손가락에서 EDA를 측정한 것의 차이가 없는지 확인하기 위해서 Biopac과 비교를 진행했다. 왼손의 중지와 약지에 Biopac의 EDA 전극을 부착하고 왼손의 검지에 EDA 센서를 착용하고 측정했다. 그림 4.는 Biopac의 EDA 전극을 사용하였을 때의 데이터 값과 반지형 디바이스의 EDA 센서를 비교한 그래프이다. 그림 4.을 보면 Biopac에서 측정한 데이터 값과 EDA 센서를 사용하여 한 손가락에서 측정된 데이터 값의 경향이 비슷하고 상관계수 또한 0.9369로 두 개의 EDA 데이터가 비슷하다는 것을 볼 수 있다. 따라서 한 손가락에서 EDA를 측정해도 무관하다는 것을 확인했다.

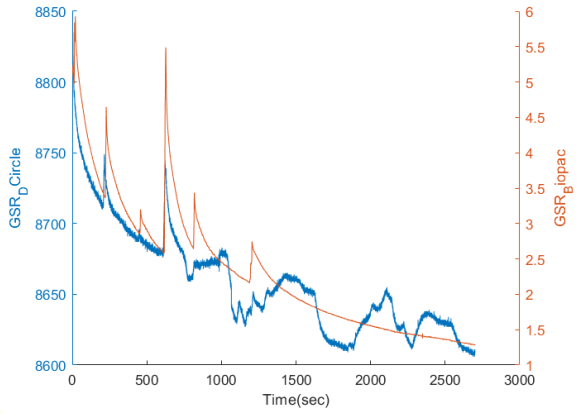


그림 4. Biopac EDA 전극과 EDA 센서의 비교
(주황색 그래프: Biopac / 파란색 그래프 : EDA 센서)

4. Acknowledgements

이 논문은 2018년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2018R1D1A1B07050427)

5.참고 문헌

[1] Park, K. S., & Choi, S. H. (2019). Smart technologies toward sleep monitoring at home. Biomedical engineering letters, 9, 73-85.

[2] Hwang, S. H., Seo, S., Yoon, H. N., Baek, H. J., Cho, J., Choi, J. W., ... & Park, K. S. (2015). Sleep period time estimation based on electrodermal activity. IEEE journal of biomedical and health informatics, 21(1), 115-122.

[3] Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Marcus, C. L., & Vaughn, B. V.; for the American Academy of Sleep Medicine. (2019). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Summary of Updates in Version 2.6. Journal of Clinical Sleep Medicine, 15(12), 1905-1913.

[4] Kerassidis, S. (1994). Is palmar and plantar sweating thermoregulatory?. Acta physiologica scandinavica, 152(3), 259-263.

P-062

가속도계를 이용한 기도삽관 튜브의 막힘 검출

이지호[1], 안진수[1], 박기현[1], 박진경[2], 이정한[1], 김형식[3*]
건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 BK21플러스의공학실용기술연구소 바이오메디컬공학과[1]
소연 메디칼 연구소[2]
건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 메카트로닉스공학과[3]

Detection of obstruction in endotracheal intubation tube using an accelerometer

Ji-Ho Lee[1], Jinsu An[1], Ki-Hyeon Park[1], Jin-Kyung park[2] Jeong-Han Yi [1], Hyung-Sik Kim[3*]
[1]Department of Biomedical Engineering, BK21+ Research Institute of Biomedical Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, Chungju, South Korea
[2]Soyeon Medical, Wonju, South Korea
[3]Department of Mechatronics Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, Chungju, South Korea
*hskim98@kku.ac.kr

Abstract

We developed a respiratory signal breath signal measurement device using an acceleration sensor. The experiment was composed by using a ventilator, test lung, 0% and 80% blockage endotracheal tube models to arrange a patient who cannot breathe him/herself. The endotracheal tube model was constructed to closely resemble the adult endotracheal tubes used in medical settings. The endotracheal tube model was fabricated with two different levels of occlusion: 0% and 80% The breath signal was measured by utilizing a microcontroller and acceleration sensor. The process was held by measuring the breath signal for 20 seconds; 4 cycles of breathing and calculate the peak data over the designated peak range to analysis the endotracheal obstruction. Both average breath signal and the average peak value were higher at 80% blockage tube comparing to the 0% blockage tube and the average acceleration of each tube were 4.942G and 5.293G In other words, the closure of the ET tube model could be determined based on the increase in Peak data measured by the acceleration sensor.

1. 연구 배경

기도 삽관술은 기도 유지가 필요하거나 인공호흡기 치료가 필요한 환자에게 기관 내로 튜브를 넣어 기도의 개방성을 확보하는 시술로 기도를 확실히 유지하여 환기와 산소화가 효율적으로 이루어져 기도를 통한 효과적인 흡인 및 응급 약물을 투여할 수 있다. 목을 움직일 수 없는 환자에게는 시행이 불가능하며, 호흡기도로 튜브가 삽입되므로 불편함과 불안정함을 유발시킬 수 있다.

기도 삽관술의 검사 시기는 전신 마취가 필요할 때나 응급 상황에서 기관 내 삽관을 시행하게 되는데 주로 심정지, 호흡부전, 심한 상부 기도 폐쇄, 두경부 손상, 심한 안면 화상, 위 내용물의 기관 내 흡인 등이 있을 때 주로 시술한다.[1]. 이러한 기도 삽관술 시행 중 입술, 잇몸, 혀, 인두, 성대, 기도 및 치아의 국소손상, 후두 경련, 저산소증, 출혈, 심근경색, 부정맥, 기흉 등이 발생할 수 있다.

또한 이물질 등에 의해 삽관 튜브 내 폐쇄가 발생할 수 있어 환자의 생명유지와 직접 연관된다[2]. 호주 사고 감시 연구에 의하면 2000건의 사고 중 기관 내 튜브 사고 189건의 사례에서 동맥 건조(42%), 절단 및 누출(각각 7%), 기관지 내 또는 식도 이외의 오 배치(4%)로 상당히 많은 사고가 일어나고 있다. 따라서 수술 중 환자감시에 유의하여 기관내 튜브 폐쇄를 예방하고 발생을 조기에 발견하여 적절한 처치로 환자의 안전을 확보하는 것은 매우 중요하다.

삽관 내 폐쇄는 의식이 없는 환자의 내부에서 대부분 발생하며 구강 및 비강 내 분비물과 같은 객담, 혈액 응고물 등이 있다. 그렇기 때문에 삽관 튜브 내 폐쇄가 발생하면 의료진이 흡인용 카테터(suction catheter)를 사용하여 폐쇄 원인을 제거하거나, 기존 튜브를 발관 하여 새 튜브로 교체해야 한다. 그러나 suction은 전문가가 하지 않을 경우 감염 및 기도 손상과 같은 사고가 발생할 수 있다. 삽관 튜브 내 폐쇄 상태에 대한 정보를 제공해 주는 기능이 없기 때문에 의료진의 주기적인 청진을 통하여 폐쇄 여부를 판단한다. 주기적으로 suction을 할 경우 환자수 대비 의료진의 업무 부담이 커지기 때문에 삽관 튜브의 폐쇄 정도를 의료진에게 자동으로 제공하여 필요시에만 suction이 수행될 수 있도록 하는 기술이 요구된다[3].

또한, 인공호흡기의 알림 기능은 환자의 건강상태를 의료진에게 전달하는 아주 중요한 역할을 한다. 인공호흡기 내 잘못된 계측으로 인한 경보음은 의료진의 긴장감을 낮추어 위험도 인식 정도를 낮추기 때문에 알림 기능의 민감도 및 정확도를 높이는 것이 매우 중요하다[4]. 선행 연구들은 주로 마이크로폰 센서를 이용한 호흡음 분석 연구가 대부분이다. 마이크로폰으로 환자의 호흡음을 분비물 흡인 전후 20초 주기로 샘플링하고 푸리에 변환을 이용하여 분석한다. 또한 식도 청진기에서 얻은 호흡소리의 스펙트럼 분석으로 기관 내 분비물의 존재를 확인한다. 마이크로폰은 주변 노이즈에 취약하기 때문에 정확도 개선이 필요하다[5].

본 연구에서는 가속도 센서를 이용한 호흡 신호 측정 장치를 개발하여 기도 삽입관 내 폐쇄 여부 및 정도에 대한 분류가 가능하도록 하고자 한다.

2. 연구 방법

STM32-F411RE 마이크로 컨트롤러와 3축 측정이 가능한 ADXL355 가속도계를 이용하여 호흡 신호를 측정하였다. ventilator, test lung, endotracheal tube model(ET Tube), 가속도 센서를 이용하여 실험 환경을 아래 그림 1에 나타내었다.

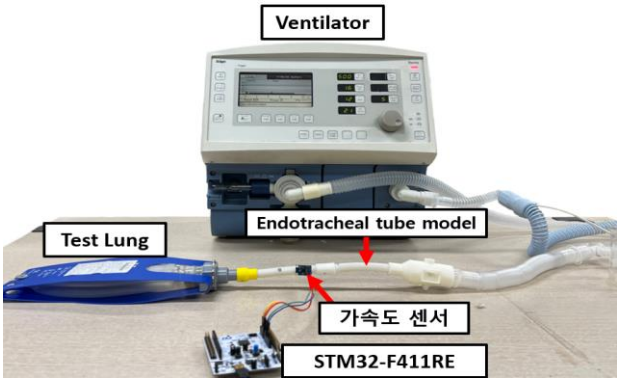


그림 1. 호흡 신호 측정 모습

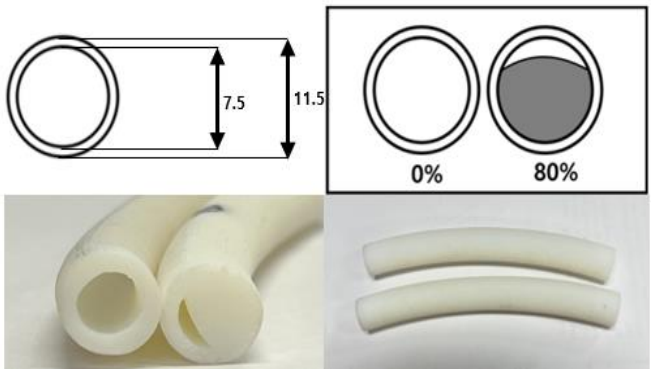


그림 2. 폐쇄 정도에 따른 Endotracheal tube model도면

의료환경에서 사용되는 성인용 Endotracheal tube와 유사하게 제작하기 위해 ET Tube Model의 외경과 내경은 각각 11.5mm, 7.5mm, 곡률은 162R, 길이는 30cm로 설계하고, Agilus (Shore95) 재질로 제작하였다. 폐쇄 정도를 구분하기 위해 0%와 80%의 폐쇄율을 가지도록 위 그림 2 같이 제작하였다.

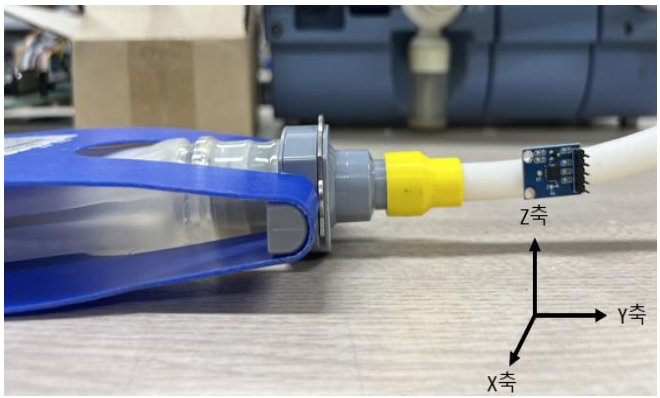


그림 3. 가속도 센서의 X, Y, Z축 방향

위 그림3과 같이 ET Tube model 중앙에 가속도 센서를 부착하였다. 마이크로 컨트롤러의 ADC를 이용하여 X, Y, Z 3축의 아날로그 신호를 100kHz의 Sampling rate와 12bits의 Resolution으로 설정하여 디지털 신호로 변환하였다. 변화된 신호는 Serial interface를 통해 PC로 전송되며 처리되었다.

3. 연구 결과

호흡 신호는 20초 동안 기록하였으며 4번의 호흡 주기에 대한 데이터를 분석하였다.

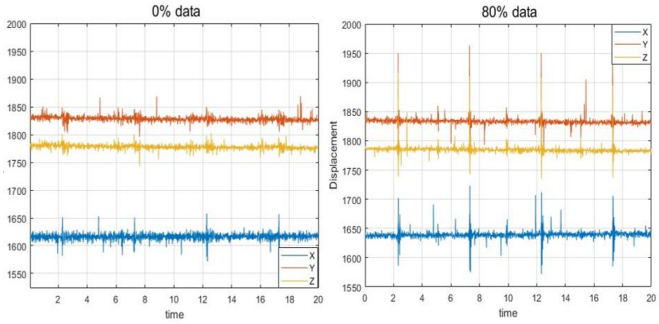


그림4. 폐쇄 정도 0%, 80%에 대한 가속도 데이터

위 그림4와 같이 ET tube model 내의 폐쇄 정도에 따라 가속도 센서로 측정된 호흡 신호의 Peak에 대한 크기의 차이가 있음을 확인하였다.

폐쇄 정도에 대한 가속도 데이터를 분석하기 위해 호흡 각 주기의 Peak값은 측정된 Data 최대값에서 평균값을 빼서 계산되었으며, 중력 가속도 단위(g)로 환산하여 각 수치를 표 1에 나타내었다.

Peak Data	0%	80%
X	1.211g	1.252g
Y	1.364g	1.43g
Z	1.368g	1.413g
$\sqrt{x^2+y^2+z^2}$	4.942g	5.293g

표1. 폐쇄 정도에 따른 각 가속도의 평균값

측정 호흡 신호의 전체 평균과 Peak 값의 평균 모두 폐쇄도 0%일 때보다 80%일 때가 더 높은 양상을 보여주었다. 폐쇄 정도 차이에 따른 값의 차이는 0%일 때 4.942G, 80%일 때 5.293G로 80%일 때가 약 0.351G만큼 더 높았다. 즉, 가속도계로 측정한 떨림이 증가함에 따라 ET tube Model의 폐쇄 여부를 판단할 수 있었다.

4. Acknowledgements

이 논문은 시장친화형 글로벌 경쟁력 확보 제품 개발사업의 지원으로 수행된 것임(2023-00238092).

5.참고 문헌

[1] Szekely, S. M., et al. "Problems related to the endotracheal tube: an analysis of 2000 incident reports." *Anaesthesia and intensive care* 21.5 (1993): 611-616.

[2] LEE, Yoon Ki; PARK, Hue Jung; KWON, Oh Kyung. Partial Endotracheal Tube Obstruction Due to Secretions: A case report. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2002, 43.3: 371-374.

[3] Jane E. Ball, Luk Bruyneel, Linda H. Aiken, et al. ,"Post-operative mortality, missed care and nurse staffing in nine countries: A cross-sectional study",『Int.J.Nurs.Stud.』,78: 2018.

[4] CHATWIN, M., et al. Analysis of home support and ventilator malfunction in 1,211 ventilator-dependent patients. *European Respiratory Journal*, 2010, 35.2: 310-316.

[5] MOON, Young-Jin, et al. Detection of intratracheal accumulation of thick secretions by using continuous monitoring of respiratory acoustic spectrum: a preliminary analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 2020, 34: 763-770.

P-063

작은 동물 모델에 적용 가능한 웨어러블 ECG 측정 시스템

김채현[1], 김세빈[1], 김영준[1*]
가천대학교 전자공학과[1]

A wearable ECG monitoring system for small animal models

Chaehyun Kim[1], Sebin Kim[1], Young-Joon Kim[1*],
Department of Electronic Engineering, Gachon University, Korea
*youngkim@gachon.ac.kr

Abstract

The electrocardiogram (ECG) is a significant vital signal as tool for checking the condition of the heart. It is used to uncover new information about cardiac and autonomic nervous disease by applying to various animal models. However, acquiring ECG signals from small animals such as mice remains as a challenging. In this work, we propose a low power and wearable ECG monitoring system using simple and minimally invasive electrodes which have good contact impedance on mice skin and reproducibility. The device, excluding the battery, is less than 50 mm^3 in size and amplifies and converts the waveform for transmitting to a personal smart phone. It can monitor and save the real time ECG and R-R intervals without additional equipment. Recoding ECG for mice is conducted while inducing a photothrombotic stroke models. All animal procedures were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (license number: CGU1-2021-IA0041).

1. 연구 배경

심전도(Electrocardiogram, ECG)는 심장의 전기적인 활동을 나타내는 신호이며, 파형의 변화를 통해 다양한 심장 질환을 평가하고 예측하는데 중요한 지표로 사용된다. 심장 질환이 심전도에 미치는 영향을 확인하기 위해 실제 환자들을 대상으로 실험을 진행할 경우, 당일 환자들의 상태나 비정상적인 심장 활동을 관찰하는데 변수가 존재할 수 있다[1]. 따라서, 실험 환경 조건을 통제할 수 있고 사람과 생리학적, 유전학적으로 많이 유사한 마우스 모델로부터 다양한 질환을 적용하여 새로운 정보를 밝혀내는 연구가 진행되고 있다.

기존에 대부분의 연구들은 바늘 전극을 마우스의 팔과 다리에 삽입하고 장비와 연결하여 마우스의 심전도를 측정한다. 하지만 질환 유발을 위한 수술의 경우, 마우스가 고정된 한 자세로만 유지되어야 하고, 마취된 마우스의 갑작스러운 움직임으로 인해 장비와 연결된 와이어로부터 원치 않는 노이즈가 발생할 수 있다[2]. 일부 문제점을 해결하기 위해 와이어 전극을 심장 부근의 근육에 삽입하여 측정하는 침습적인 방식이 고안되지만, 삽입을 위한 수술 과정이 필요할 뿐만 아니라 측정 시스템과 연결할 외부 장치가 추가적으로 필요하다[3].

최근, 마우스의 심전도를 확인하기 위해서 연구자들은 비침습적이고 추가적인 수술 과정이 필요하지 않은 표면 전극 개발에 활발하게 연구가 이루어지고 있다. 침습적인 전극을 사용하는 것보다 수술 시간이나 마우스가 받을 스트레스가 감소할 수는 있지만, 대부분 전극 제작 과정이 복잡하며 몇 번 사용하지 않아도 접촉 부분의 성능 저하로 인해 측정 결과의 재현성이 떨어질 수 있다[4].

이 연구는 웨어러블 형태의 심전도 측정 디바이스와 무선으로 연결하여 모니터링 가능한 시스템을 제안한다. 약하게 침습적이지만, 제작이 쉽고 간단한 메탈 기반의 니들 전극으로부터 생체 신호를 수집하고, 전체 크기가 50mm^3 이하인 소형 시스템으로 심전도 측정을 할 수 있다. 저전력 블루투스(Bluetooth Low Energy, BLE) 무선 통신으로 모니터링 시스템과 연결하여 사용할 수 있다. 마우스 질환 모델에 적용하기 위해 광화학적(Photothrombotic, PTB) 허혈성 뇌졸중 유발 수술을 통해 시스템의 측정 결과를 관찰하였다.

2.연구 방법

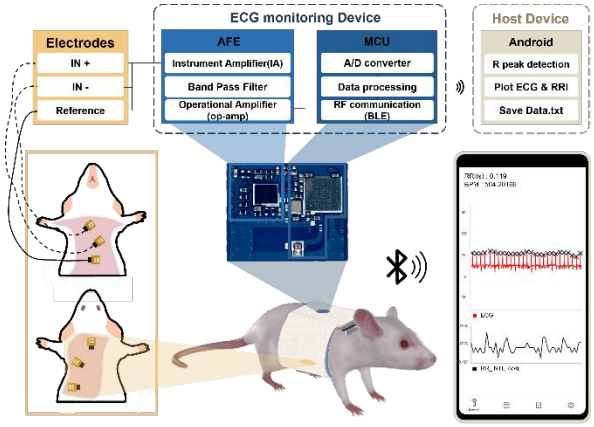


그림 1. 제안된 ECG 모니터링 시스템 블록도

실험에 사용된 마이크로 니들(MN) 전극은 스테인리스 스틸 기판에 9개의 니들 어레이 패턴으로 식각 하여 제작한다. 니들 전극 부분은 90도로 구부려 피부에 삽입될 수 있는 형태로 제작되었고, 440um를 넘지 않는 길이로 마우스 피부의 각질층까지만 접촉될 수 있도록 설계되었다. PDMS(polydimethylsiloxane)과 Parafilm로 니들과 패드를 제외한 나머지 부분을 감싸 parylene 으로 절연하였다. 얇은 와이어를 패드에 납땜하여 측정 시스템과 연결할 수 있도록 했다. 납은 저온 납으로 사용했고 마우스 피부에 노출되지 않도록 수축 튜브를 사용하여 연결 부위를 절연했다.

측정을 위해 제작된 3개의 전극을 modified Lead Ⅱ(ML Ⅱ) 방식으로 부착했다. 전극을 통해 얻은 아날로그 신호는 시스템의 아날로그 프론트 엔드(AD8233, Analog Device)를 통해 증폭되고 2차 band pass filter로 1.02-120.24Hz의 노이즈가 제거된 신호를 얻는다. 처리된 신호는 마이크로 컨트롤러(nRF52832, Nordic Semiconductor)의 Analog-to-digital converter(ADC)를 통해 1kSps, 10-bit resolution으로 샘플링하여 BLE 방식으로 데이터를 전송한다. 모니터링

디바이스는 스마트폰을 사용했으며, 동시에 내장 메모리에 실시간으로 데이터가 저장된다. 측정 시스템은 4개의 레이어와 9×11×0.5mm의 작은 크기의 printed circuit board(PCB)로 제작했고 모든 소자들이 납땜 되었다. 코인 셀 배터리(CR1220, Maxcell)을 사용하여 시스템에 전력을 공급했다. 시스템을 포함한 하드웨어는 벨크로로 크기 조절이 가능한 마우스 옷으로 제작하였다.

모니터링 시스템은 실시간으로 디지털 IIR 필터를 사용하여 노이즈들을 제거하여 화면에 표시해주며, 수집된 데이터를 토대로 심전도 신호의 최대 값인 R peak를 검출하여 상단 그래프에, R peak 간의 시간 차이를 계산해 하단 그래프에 함께 표시해준다(그림 4). 피크 검출 알고리즘은 Pan-Tompkins algorithm을 참고하여 수정하여 적용했다.

3. 연구 결과

심전도 측정은 2% isoflurane으로 마취된 상태에서 수술 중인 ICR 마우스, 6주령에 적용했다. MN 전극과 시스템의 성능을 증명하기 위해 아래의 실험들을 진행했다.

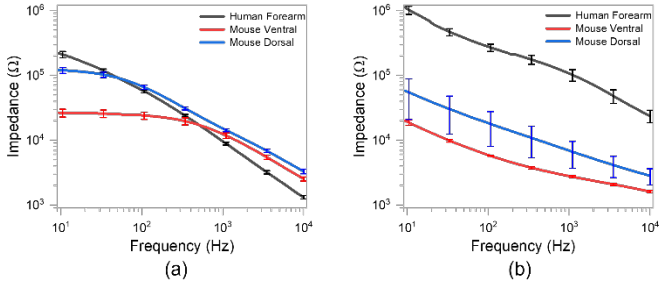


그림 2. 피부 별 접촉 임피던스 측정 (a) AgCl (b) MN

상용 전극으로 사용되는 AgCl 전극과 제작된 마이크로 니들 전극의 피부 접촉 임피던스를 비교했다. 두 전극의 중심 간의 거리가 30mm가 되도록 하여, 사람의 팔 전완, 제모한 마우스의 배와 등에 각각 부착하여 측정했다. 그림2와 같이, 모두 피부 두께가 가장 두꺼운 사람의 전완에서 제일 높게 나타났으며, 피부가 가장 얇은 마우스 배에서 가장 낮게 나타나는 것을 확인할 수 있다. 이 결과를 통해 피부가 얇은 동물 모델에게 적합한 니들 길이로 제작되었음을 확인할 수 있다. 모든 임피던스 결과는 임피던스 분석기(CompactStat.h, IVIUM)을 사용하여 세 번씩 측정한 값을 평균 내어 나타냈다.

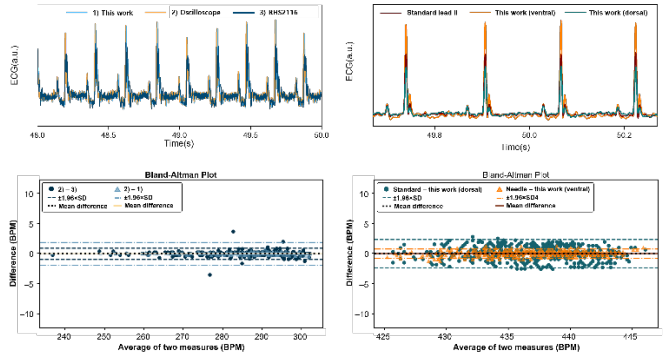


그림 3. 장비 별 심전도 측정 결과 비교 및 Bland-Altman Plot 분석

그림3은 제작한 시스템으로 오실로스코프와 Intan 사의 장비(RHS2116)로 마우스 배에서 동시에 심전도를 측정하고 비교한 것이다. 심전도로부터 얻은 RRI를 오실로스코프를 기준으로 하여 Bland-Altman Plot을 통해 제안된 시스템이 상용 장비와 유사함을 확인할 수 있고 해당 시스템의 측정 신호의 신뢰성을 증명한다.

성능이 증명된 시스템을 사용하여 마우스에게 적용한 배와 등에서의 MLII 방식이 측정에 적합하고 신뢰할 수 있는 심전도 신호인지, 기존에 바늘 전극으로 마우스의 팔과 다리에 삽입해 측정하는 standard LeadII와 비교해보았다. 심전도를 토대로 추출된 RRI 데이터로 비교한 그림을 통해 모두 유사한 파형을 얻는 것을 확인할 수 있다. MLII로 심장에서 가장 가깝고 피부와의 접촉 임피던스가 가장 낮은 배에서 측정한 데이터가 standard LeadII보다 더 크고 파형 구분이 확실한 신호를 얻을 수 있음을 확인할 수 있다.

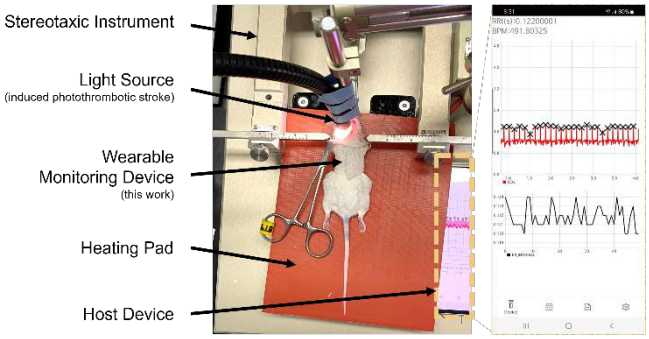


그림 4. PTB 실험 중 측정 및 모니터링 시스템

이 연구에서 제안된 시스템은 마우스에게 적용하기에 적합하도록 제작되었음이 실험을 통해 증명되었고 웨어러블 형태로 실험하는 동안 충분히 오래 사용 가능하고 실험자의 움직임에도 방해없이 실험 중에 자유롭게 마우스의 자세를 변경하여 측정할 수 있다. 또한, 마우스에게는 크고 장기간 사용이 어려운 AgCl 전극과 달리 제작된 MN 전극은 50 회 이상의 실험에 사용되어도 신호 질 저하 없이 동일하게 측정이 가능하다. 모니터링 시스템에서 심전도 신호 측정과 피크 알고리즘에 따른 RRI 계산 결과가 실시간으로 동작함을 확인이 가능하여 제안된 시스템은 마우스 심전도 관찰에 적용될 수 있음을 보여주었다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea(NRF)의 과제 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2020M3A9E4104385)

5.참고 문헌

[1] E. Sandgren, A. Wickbom, T. Kalm, A. Ahlsson, N. Edvardsson, and J. Engdahl, "The contribution of intermittent handheld electrocardiogram and continuous electrocardiogram monitoring with an implantable loop recorder to detect incident and recurrent atrial fibrillation during 1 year after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study," *Heart Rhythm O2,* vol. 2, no. 3, pp. 247-254, 2021.

[2] R. L. Lux, "Uncertainty of the electrocardiogram: old and new ideas for assessment and interpretation," *J. Electrocardiol.,* vol. 33, pp. 203-208, 2000.

[3] V. Mishra, N. M. Gautier, and E. Glasscock, "Simultaneous video-EEG-ECG monitoring to identify neurocardiac dysfunction in mouse models of epilepsy," *J. Visualized Exp.,* no. 131, p. e57300, 2018.

[4] Y. Noh *et al.*, "Novel conductive carbon black and polydimethlysiloxane ECG electrode: a comparison with commercial electrodes in fresh, chlorinated, and salt water," *Ann. Biomed. Eng.,* vol. 44, no. 8, pp. 2464-2479, 2016.

P-064

하이브리드 이식형 보청기 신호 출력 제어 시스템

박창규[1], 방상광[1], 이정현[2*]

경북대학교 일반대학원 의용생체공학과[1]

경북대학교 의과대학 의공학교실[2]

Hybrid implantable fearing aid signal output control system

Chang Gyu Park[1] , Sang Kwang Bang[1], Jyung Hyun Lee[2*]

[1]Department of Medical & Biomedical Engineering, Graduate School, Kyungpook national University, Daegu, Korea

[2]Deptartment of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

[*]pung@knu.ac.kr

Abstract

Recently, as hearing loss diseases increase, the number of users of hearing aids also increases. However, existing hearing aids have disadvantages, so a system to compensate for them was proposed. It combines the advantages of a middle ear implant-type hearing aid with good high-frequency performance and a bone conduction implant-type hearing aid with good low-frequency performance and applies it to the user. However, since the oscillation paths of the two transducers are different, problems such as phasor mismatch can occur. To address this, a precise signal output control system is used to apply a delay to the output signals so that they pass through different pathways but reach the hair cells at the same time.

1. 연구 배경

최근 의학 기술이 발전함에 따라 평균 수명이 증가하여 고령인구가 급속도로 증가하고 있다. 2021년 통계청의 고령자 통계 발표에 따르면 국내 65세 이상의 고령인구는 16.6 %로 고령화 사회가 되었고 2025년에는 20.6 %로 초고령화 사회가 될 것으로 예측된다[1]. 이와 같은 고령화 사회로 인해 난청 환자 또한 증가하고 있다. 또한 산업화에 의한 잦은 소음 노출과 다양한 음향기기 기술의 발전에 따른 이어폰 사용 증가로 인해 난청은 노령 인구에만 국한된 것이 아닌 다양한 연령층에서도 발병하는 추세이다[2]. 따라서 국내외에서 다양한 형태의 보청기가 개발되고 있으며 사용되고 있다. 보편적으로 사용하는 공기전도형 보청기 (air conduction hearing aid)는 외이도를 통해 증폭된 신호를 전달하여 외과적인 시술 없이 소리의 전달 경로를 그대로 이용하는 장점이 있다. 하지만 고주파 대역에서는 음향궤환 (acoustic feedback)에 의한 하울링 현상 (howling effect)이 발생하며, 착용에 따른 불편함과 미용상의 단점이 존재한다.

인공 와우의 경우 수술을 통해 전극을 삽입하여 청신경 말단을 전기로 자극하는 이식형 증폭장치이며 단점으로는 전극수의 제한으로 자연음이 아는 노이즈가 섞인 전자음으로 들리는 단점이 있다. 따라서 사용자가 정확하게 소리를 인식하는데 어려움이 있다[3]. 이러한 증폭도의 한계와 노이즈에 의한 문제점을 보완하기 위해 이식형 보청기를 사용한다. 중이 이식형 보청기의 경우 중이 내부의 이소골에 초소형 트랜스듀서를 부착하여 음향을 전달함으로 이소골에서 달팽이관 유모세포까지의 소리 전달 경로를 그대로 사용하기 때문에 음향궤환이 적고 이도의 폐쇄가 없다. 고주파수 대역에서 효율이 좋으며 눈에 보이지 않는 미용상의 장점이 있다. 하지만 저주파수 대역에서의 성능이 좋지 못한 단점과 복잡한 수술로 인해 거부감이 발생할 수 있다[4]. 골전도 보청기는 피부나 골을 통하여 내이를 자극하여 소리를 듣는 방식이며, 보청기 사용자 중의 상당수가 감음 신경성 난청 (sensorineural hearing loss)이지만 골전도 보청기는 고주파수 대역에서 효율이 떨어지며 전달과정에서 측두골을 통과하며 신호중의 상당 부분이 감쇄가 발생하므로 내이 질환으로 인해 발생하는 감음 신경성 난청에는 효과적이지 않다[5].

이러한 문제점을 보완하기 위해 하이브리드 이식형 보청기에 대한 연구가 국내외에서 이루어지고 있다. 이는 고주파수 대역에서 높은 이득을 가지는 중이 이식형 보청기와 저주파수 대역에서의 높은 이득을 가지는 골전도 이식형 보청기를 하이브리드 형태로 결합하여 각각의 보청기의 특성을 통해 손실되는 주파수 대역을 감소시켜 사용자 들에게 자연음과 유사한 음성을 들려주는 것을 목표로 한다. 하지만 두 진동체가 진동을 인가하는 부위가 다르기 때문에 동시에 진동을 인가할 경우 유모세포까지 도달하는 시간의 지연이 발생한다. 따라서 위상의 불일치가 발생하여 사용자가 소리를 듣는 과정에서 불편함이 발생한다.

본 논문에서는 하이브리드 이식형 보청기를 사용할 때 인체 내의 서로 다른 부위에 위치한 진동체에서 출력되는 진동에 지연시간을 적용하여 두 신호가 동시에 달팽이관 유모세포에 도달하여 위상 불일치를 해결할 수 있는 신호 출력 제어 시스템을 제안하였으며, 지연을 적용하여 결과를 확인하였고, 그 성능을 검증하였다.

2. 연구 방법

본 논문에서 제안한 신호 출력 제어 시스템은 마이크로폰, 연산증폭기, ADC (Analog to Digital, ADC), FPGA(Field Programmable Gate Array, FPGA)로 구성하였으며, 시스템 블록 다이어그램은 그림 1과 같다.

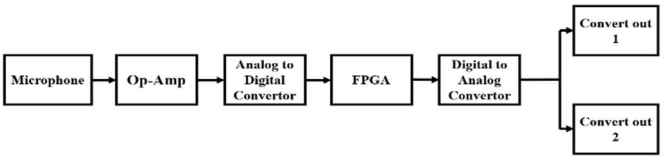


그림 1. 제안한 시스템의 블록다이어그램

제안한 신호 출력 제어 시스템은 외부소리 신호 포집을 위해 마이크로폰 AOM-4546L-R (Projects Unlimited, USA)을 사용하였으며, 포집된 신호는 연산증폭기 LM7121 (Texas Instruments, USA)에서 2.5 V DC 오프셋 과정을 거친 후 ADC 소자 AD7476A (Analog device, USA)를 통해 12 bits 데이터로 변환된 디지털 신호가 FPGA XC3S100E-4VQG100C (Xilinx, USA)로 입력된다. 입력된 신호는 FPGA에서 데이터 처리과정을 통해 12 bits 의 디지털 신호로 출력되며 이때 출력되는 신호는 신호 출력 제어 시스템 보드의 +, –, SET 스위치를 통한 설정 값에 의해 출력신호에 지연을 적용하여 출력된다.

제안한 시스템의 성능을 검증하기 위해 실험환경을 구성하고, 출력 지연시간 입력에 따른 출력 지연시간 발생 동작 여부를 검증하는 실험을 수행하였다. 제안한 신호 출력 제어 시스템의 실험환경은 그림 2와 같다.

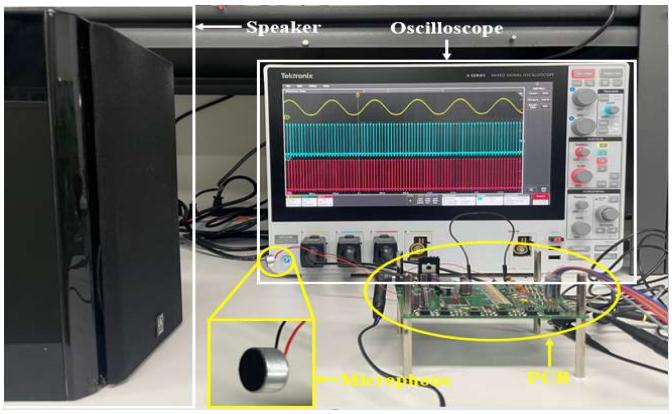


그림 2. 제안한 신호 출력 제어 시스템의 실험환경

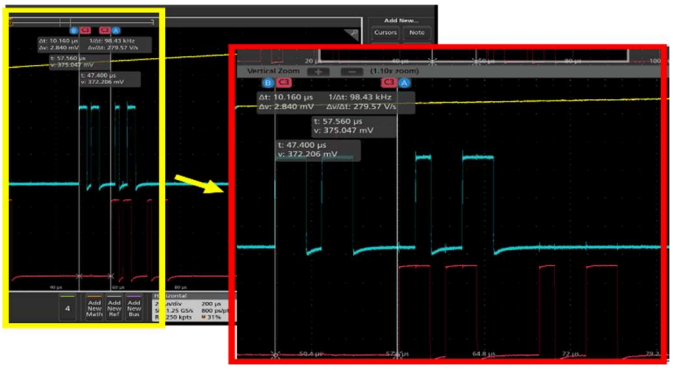
스피커를 통해 94 dB SPL의 순음을 출력하여 이를 신호 출력 제어 시스템 보드의 입력 장치인 마이크로폰으로 인가하였으며 데이터 처리 후 출력하였다. 출력되는 신호의 출력 지연시간은 시스템 보드의 +, –, SET 스위치로 제어하였으며 출력 지연시간은 오실로스코프를 통해 확인하였다.

3. 연구 결과

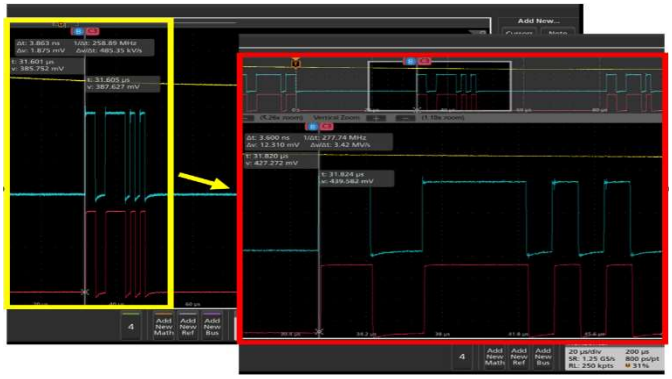
제안한 신호 출력 제어 시스템의 성능을 검증하기 위해 실험을 수행하였다. 마이크로폰을 통하여 포집된 외부소리 신호는 증폭회로를 통과하여 ADC 과정을 거친 후에 FPGA로 입력되며, 입력된 디지털 신호는 FPGA에서 데이터 처리과정을 거친 후에 출력된다. 출력단에서 출력되는 신호에서의 출력 지연시간 발생 여부는 오실로스코프를 통해 확인하였으며 실험결과는 그림 3과 같다.

시스템 데이터 보드의 + 버튼을 눌렀을 때의 출력값은 그림 3의 (A)와 같이 신호에 출력 지연시간 57.5 us 적용되어 출력되는 것을 확인할 수 있다. 시스템 데이터 보드의 – 버튼을 눌렀을 때 출력값은 그림 3의 (B)와 같으며 출력 지연시간이 −57.5 us 만큼 적용된 것을 확인할 수 있으며, 이는 오실로스코프를 통해 확인하였다.

본 논문에서는 하이브리드 이식형 보청기의 두 진동체가 서로 다른 진동경로를 가지므로 발생하는 위상 불일치와 같은 문제점을 해결하기 위해 출력 지연시간 제어가 가능한 신호 출력 제어 시스템을 제안하였다. 제안한 시스템은 FPGA를 이용하여 프로그램을 설계하였으며, 회로를 구성하여 제작하였으며, 성능 검증 실험을 통해 출력



(A)



(B)

그림 3. 제안한 시스템의 성능 검증 실험 결과; (A) + 스위치를 눌렀을 때 (B) – 스위치를 눌렀을 때

지연시간이 적용되는 것을 확인하였다. 향후 CM&S (Computational Modeling and Simulation) 기술을 적용하여 정확도 높은 출력 지연 시간 도출 및 DAC 회로를 보완하여 노이즈를 감소시켜 실제 보청기에 적용하여 임상에서도 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1A2C2011981).

5. 참고 문헌

[1] Senior Citizen Statistics(2021), http://kostat.go.kr, Statistics Korea, Korea.

[2] J. W. Chung, and M. Y. Kwak, “Perspective in Auditory Rehabilitation,” *J Clinical Otolaryngol*, Vol. 29, p. 5-10, 2018.

[3] S. H. Lee, and T. H. Cho, “Cochlear Implant in Adult,” *Korean Journal of Audiology*, Vol. 1, No. 1, p. 22-32, 1997.

[4] C. N. Kahue, M. L. Carlson, J. A. Daugherty, D. S. Haynes, and M. E. Glasskock, “Middle ear implants for rehabilitation of sensorineural hearing loss: a systematic review of FDA approved devices,” *Otol Neurotol*, Vol. 35, No. 7, p. 1228-1237, 2014.

[5] S. Reinfeldt, B. Hakansson, H. Taghavi, and M. Eeg-Olofsson, “New Developments in Boneconduction Hearing Implants: A Review,” *Medical Devices*, Vol. 8, p. 79-93, 2015.

P-065

전이학습을 이용한 PPG신호 기반 개인 혈압추정

김윤철[1*], 백현재[1]
순천향대학교 의공학과[1]

Individual blood pressure estimation based on photoplethysmography signal using transfer learning

Yoonchul Kim[1] , Hyun Jae Baek[1*]
Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea
*hjbaek@sch.ac.kr

Abstract

Photoplethysmogram(PPG) signals have been continuously studied for estimating blood pressure due to their ease of measurement and application in wearable devices. However, previous research has shown that highly accurate blood pressure estimation models require a large-scale dataset of PPG signals and corresponding blood pressure data from a specific subject. As it is challenging in practice to continuously gather an individual's blood pressure data over a prolonged period, it becomes difficult to obtain sufficient data for developing a model. To address this challenge, this study introduces a transfer learning approach that improves the model's accuracy using a small amount of personal data.

1.연구배경

혈압은 심혈관계의 상태를 나타내는 중요한 지표이다. 심혈관계 질환은 주된 사망원인이기 때문에 혈압 측정의 중요성은 배가된다. 혈압 측정의 필요성으로 인해 오실로메트릭(Oscillometric) 방식의 혈압계가 널리 사용되고 있다. 오실로메트릭 혈압계는 상완에 두른 커프를 가압하고, 커프의 압력 변이를 측정하여 혈압을 추정하는 방식이다. 그러나 이 방식의 혈압계는 측정 환경의 제한과 커프의 가압으로 인한 불편함 때문에 연속적인 측정이 매우 어렵다. 따라서 커프 없이 혈압을 측정할 수 있는 방법이 다양하게 연구되고 있다.

PPG 신호는 측정과 웨어러블 기기 적용에 용이하고, 혈압 신호와 상관관계[1]를 갖고 있기 때문에 PPG 신호 기반의 혈압 추정 연구가 지속적으로 진행되어왔다. 그러나 그동안 진행된 연구에서의 혈압 추정 딥러닝 모델이나 이론 바탕의 기계학습모델은 학습되지 않은 대상에 대해 비교적 큰 추정 오류를 보인다. 이는 개인에 따라 PPG 신호와 혈압과의 상관관계 편차가 크기 때문이라고 이해할 수 있다.

현재까지 연구된 높은 정확도의 혈압 추정 모델은 측정자의 PPG 신호와 혈압 데이터가 대규모로 필요하다. 그러나 개인의 연속적인 혈압 데이터를 장시간 측정하는 것은 현실적으로 매우 어려운 일이기 때문에 모델을 제작하는데 치명적인 문제가 된다. 이런 문제를 해결하기 위해 본 연구에서는 [2]에서 제시한 딥러닝 신경망을 구현하고, 전이학습 방식을 사용하여 소규모의 개인 데이터로 모델의 정확도를 향상시키는 방법을 소개한다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 딥러닝 학습 신경망을 이용하여 PPG 신호 기반 혈압 추정 모델을 제작하고, 전이학습으로 개인화 모델을 제작하였다. 그리고 개인화 모델의 성능을 평가하는 실험을 진행하였다.

혈압 추정 모델을 제작하기 위해 [1]에서 제시한 합성곱 신경망(BP-CNN)을 사용하였다(그림 3). BP-CNN은 CLDNN 신경망을 응용한 것으로, 세 개의 합성곱(Convolution) 계층, 한 개의 게이트 순환 유닛(Gate Recurrent Unit) 계층, 두 개의 완전 연결(Fully Connected) 계층으로 구성되어 있다.

세 개의 합성곱 계층은 PPG 신호의 특징을 학습한다. 합성곱 계층의 층 수가 높아질수록 입력 벡터의 더 구체적인 특징을 학습한다. 합성곱 계층 1층과 3층에서 학습된 특징은 하나의 벡터로 결합되어 게이트 순환 유닛 계층으로 전달된다. 게이트 순환 유닛 계층은 순환 신경망(Recurrent Neural Network)의 한 종류로, 시변적 신호의 특징 정보를 기억하거나 망각하는 기능을 수행한다. 마지막으로 두 층의 완전 연결 계층은 혈압을 추정한다. 모든 합성곱 계층에는 ReLU(Rectified linear unit)를, 게이트 순환 유닛 계층에는 Tanh 함수(Hyperbolic Tangent Function)를 활성화 함수로 사용하였다. 학습의 안정화를 위해 각 계층에 배치 정규화(Batch normalization)를 적용하였다.

신경망 학습과 검증에는 MIMIC-III Waveform Database Matched Subset (MIMIC-III WDMS) 데이터 셋의 PPG신호와 혈압신호를 사용하였다. 데이터셋은 약 1만 명의 중환자실 환자들의 ECG, 호흡, 혈압, PPG 신호 등 다양한 생체신호를 제공한다. 연구에서 사용한 PPG 신호는 손가락으로부터 측정된 것이고, 혈압 신호는 침습적 방식으로 획득한 동맥 내 혈압 신호이다. 학습 데이터 셋을 구성하기 위해 MIMIC-III WDMS 데이터 셋에서 무작위적으로 100명의 표본을 선택했고, 각각의 표본으로부터 10시간 이상의 PPG 신호와 혈압 신호를 추출하였다.

추출한 PPG신호와 혈압신호에 각각의 전처리를 거쳐 실험에 사용할 데이터 셋을 구성하였다. PPG 신호는 환자의 움직임을 포함한 다양한 잡음이 포함되어 있어, 차단주파수가 0.5Hz과 6Hz인 FIR 대역통과필터를 적용하였다. 또한 학습 데이터로서 가치가 없는 이상신호를 제거하기 위해 Autocorrelation을 응용한 필터를 적용하였다. 마지막으로 신호를 5초 단위로 잘라 윈도우(window)로 구분하였고, 각 윈도우를 정규화(normalization) 하여 학습 알고리즘의 입력 벡터를 구성하였다.

혈압 신호는 차단주파수가 6Hz인 FIR 저역통과필터를 통과시켜 전원잡음을 제거하였고, [3]에서 제시한 알고리즘을 응용하여 이상신호를 제외하였다. 모델이 학습할 혈압 신호는 PPG 신호의 각 윈도우 내 수축기 혈압의 평균값과 이완기 혈압의 평균값으로 입력 데이터 값을 구성하였다.

전처리를 거친 데이터 셋과 구현한 학습 신경망을 사용하

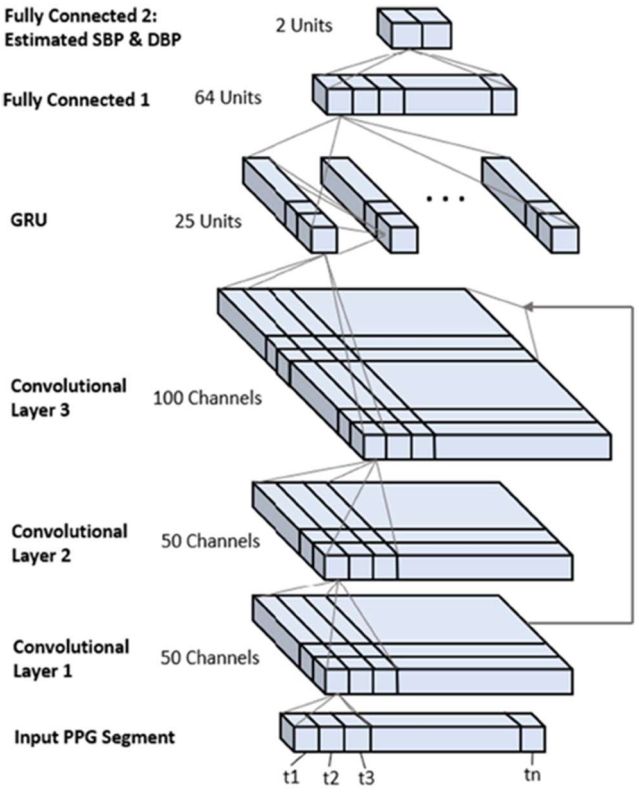


그림 1. 학습 신경망 구조

여 세 가지의 모델을 제작하고 정확도를 평가하는 것으로 실험을 진행했다.

첫 번째 모델은 집단 학습 모델이다. 집단 학습 모델은 50명의 표본 데이터 36000개를 모두 학습하여 제작하였고, 학습된 표본 외의 데이터로 혈압 추정 성능을 평가하였다. 두 번째 모델은 특정 개인의 데이터 3600개로 학습하여 모델을 제작하고, 개인의 혈압 추정 성능을 평가하였다. 마지막 모델은 집단 학습 모델을 변조한 전이 학습 모델로, 사전에 학습된 계층의 일부를 새로운 데이터로 다시 학습하여 제작했다.

전이 학습 모델은 합성곱 3 계층과 완전 연결 2 계층을 50개의 개인 데이터로 재학습하여 제작하였고, 학습 데이터가 포함되지 않은 검증 데이터로 정확도를 확인했다. 각 모델의 정확도는 5시간 분량의 검증 데이터를 평균절대오차(MAE) 기준으로 평가하였다.

3. 연구 결과

실험 결과는 그림 3과 같다. 집단 학습모델의 경우, 수축기와 이완기의 평균절대오차로 각각 18.89과 7.07 mmHg를 기록하였다. 이 결과로 단순히 많은 데이터를 학습한 모델은 새로운 데이터에 대해 정확한 추정이 어렵다는 것을 확인할 수 있다. 대규모의 개인 데이터만을 학습한 두 번째 모델의 경우, 수축기와 이완기 혈압의 평균절대오차로 각각 3.67과 2.16 mmHg를 기록하여 가장 좋은 추정 성능을 보였다. 마지막으로 전이학습한 개인화 모델은 개인 학습 모델에 근접한 성능을 기록했다. 개인 학습 모델이 3600개의 데이터를 사용하여 학습했다는 점을 고려할 때, 50개의 데이터만 사용한 개인화 모델의 정확도는 전이학습이 집단 학습모델의 정확도를 효율적으로 향상시켰다는 사실을 보여준다.

그림 2는 개인화 학습의 추정치를 실제 혈압과 함께 나타낸 것으로, 파란색 산점도는 수축기, 빨간색 산점도는 이완기 혈압을 나타낸다.

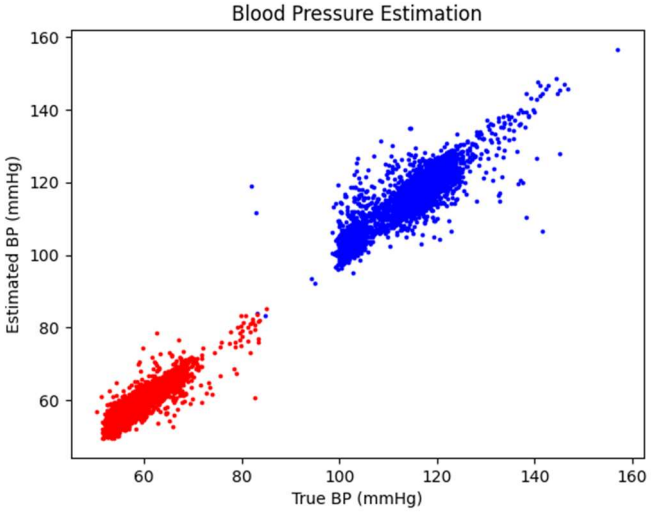


그림 2. 전이학습 모델의 추정 혈압과 실제 혈압

Model	SBP MAE(mmHg)	DBP MAE(mmHg)
집단 학습	18.89	7.07
개인 학습	3.67	2.16
개인화 학습	5.79	4.92

그림 3. 실험 결과

향후에는 제작된 개인화 모델이 장기간 후 측정된 데이터에 대해 지속적으로 정확도를 유지하는지에 대한 연구를 진행하고자 한다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2023년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구입니다. (No. NRF-2022R1A2C1092048). 본 과제(결과물)는 2023년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업의 결과입니다. (2021RIS-004)

5.참고 문헌

[1] H. Shin, and S. D. Min. “Feasibility study for the non-invasive blood pressure estimation based on ppg morphology: normotensive subject study.” *Biomedical engineering online*, Vol 16, p1-14, 2017

[2] J. Leitner, P. Chiang, S. Dey. “Personalized blood pressure estimation using photoplethysmography: a transfer learning approach.” *IEEE journal of biomedical and health informatics*, Vol 26, No.1, p218-228, 2022

[3] J. X. Sun, A.T. Reisner, R.G. Mark. “A signal abnormality index for arterial blood pressure waveforms.” Computers in cardiology computers in cardiology, p13-16, 2006

P-066

임피던스 분광 시스템을 이용한 Rat 대장염 모델의 조직 변화 분석

정유정[1], 김수지[2], 오동인[1*]

경희대학교 생체의과학과[1], 경희대학교 생체의공학과[2]

Analyzing Tissue Changes in a Rat Colitis Model Using an Impedance Spectroscopy System

You Jeong Jeong[1], Soo Zi Kim[2], Tong In Oh[1]

[1]Department of Medical Engineering, Kyung Hee University, Seoul, Korea,

[2]Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Yongin, Korea

[*]tioh@khu.ac.kr

Abstract

To provide customized treatment to cancer patients, continuously monitoring the affected area's condition is essential. However, current medical image-based methods can be expensive and complex. This study proposes a different approach by examining normal and inflamed tissue impedance. Impedance changes were measured using an impedance spectroscopy probe on the skin surface of normal and colitis-induced rats. The corresponding experimental results were presented to prove the probe's functionality and characterize the electrical properties at a wide range of frequencies from 1 to 50 kHz. This study provides a non-invasive method to distinguish between normal and colitis-induced tissue.

1. 연구 배경

경락을 따라 침을 놓는 침술치료는 동아시아에서 여러 세대에 걸쳐 다양한 질환에 사용되었다. 최근 연구에 따르면 경혈은 주변 조직과 다른 임피던스 값을 갖으며, 관련 경락의 상태를 반영할 수 있다[1]. 이 연구에서는 전기임피던스 분광시스템(EIS system)을 이용하여 경혈점인 배수혈에서 대장염 유발모델에서의 피하 임피던스 모니터링을 한다. 이를 통해 국소 영역인 대장염 위치에서의 내 생제조직의 전기물성 측정 가능성을 확인하고자 한다.

2.연구 방법

DNBS(dinitrobenzene sulphonic acid)는 대장염 유발 약물로 비용이 저렴하고 질병 발현 속도가 빠르며, 재현성이 높다. DNBS는 과민반응에 의해 점막내 염증을 유발하며, 점막 투과를 원활하게 하기 위해 에탄올에 녹여서 주입 시, 장벽으로 들어가 병변을 유발한다. DNBS(dinitrobenzene sulfonic acid)를 사용하여 대장염을 유발시켰을 경우, 일시적인 체중 감소와 설사가 발생된다. 염증은 급성반응으로 주입 2-3일 후에 염증이 최고조에 달하며, 3일째 체중 감소가 가장 크다[2]. 모든 실험에는 male Sprague-Dawley rats(n=20, 240~260g, 8 weeks old)을 사용하였고, 동물실험윤리위원회의 허가를 받아 경희대학교 본초학교실에서 실험을 진행하였다. 실험 동물은 실험 전 1주일동안 음식과 물에 자유롭게 접근 가능하도록 하였고, 사육환경(항온 22±2 ℃, 항습은 50±5%, 12시간 명암주기)로 적응시킨 후 총 4개의 군으로 분류하였다. 실험 동물은 오후 5시부터 최소 15시간 금식 후 실험되었다. Normal rats(Control군, n=4), Sham rat(n=4)은 50% 에탄올 (EtOH)을 주입하였고, Group1 (n=6)과 Group2(n=6)는 DNBS 약물을 주입하여 대장염을 유발시켰다. Group1은 75 mg/kg, Group2는 150 mg/kg의 농도로 하여 대장염 유발 정도에 따른 임피던스 변화를 대조군과 비교하였다. 생체 조직은 주파수에 따라 전기적 물성이 다르게 측정된다[3,4]. 전기임피던스 분광법(EIS: Electrical impedance spectroscopy)은 광범위한 주파수 대역에서 전기적 물성을 측정하는 방법으로 생체조직의 주파수에 따른 전기적 물성차이를 보여준다. 실험에서는 1kHz, 5kHz, 10kHz, 50kHz 4개의 주파수 스크리닝을 기본으로 하였고, 피부 표면에서 대장염 유발된 위치에서의 임피던스 변화가 크게 나타나는 것을 관찰하였다. 그림1은 전기임피던스 분광시스템과 측정 프로브의 구성도를 보여주며, 16개 채널 전극 중 임의의 4개 전극에서 한쌍의 전극에는 전류를 주입하고, 나머지 한 쌍의 전극에서 유도된 전압을 측정하는 방식으로 총 28개의 측정 프로토콜로 구현되어 있다[3,4]. 데이터 측정은 각 주파수별 5번씩 측정한 값을 사용하였다.

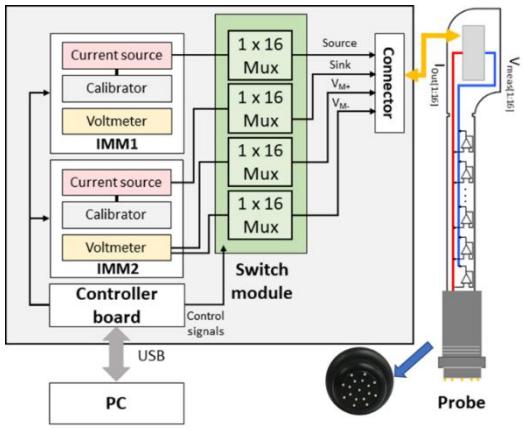
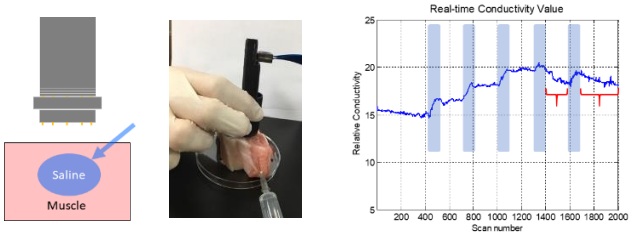


그림1. 전기 임피던스 분광시스템(EIS) 및 휴대용 측정 프로브의 구성도

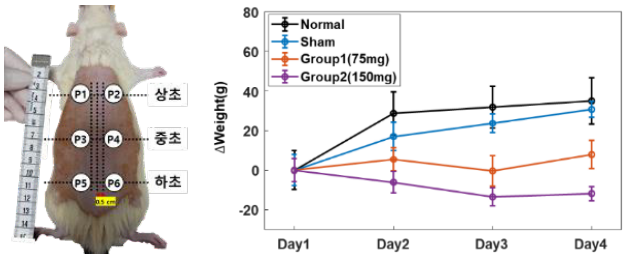
그림2는 조직 내 임피던스 변화를 표면에서 검출 가능한지 확인하는 실험 셋업 및 결과이다. (a)와 (b)는 실험 구성도 및 실험 방법을 보여준다. 돼지 앞다리 살 조직 내 1.0 S/m 농도의 saline을 주입하고, 표면에서 임피던스 변화를 검출한다. (c)에서 보는 것과 같이 총 5번의 Saline 주입(파란색영역)을 하였고, 조직 내 saline을 주입할 때마다 임피던스 값이 증가하는 것을 볼 수 있다. 빨간색 부분은 saline 주입 시 외부로 노출된 경우이다.



a) (b) (c)

그림 2. (a) 실험 구성도, (b) 조직내 임피던스 변화 검출을 위한 시험 셋업, (c) Saline 주입에 따른 피하조직 내 임피던스 변화 검출 결과

측정위치는 그림3(a)와 같이 Rat의 등쪽 배수혈의 위치에서 총 6개의 위치에서 측정을 하였다. 앞다리가 연결되는 부위를 기준으로 대장의 위치가 포함되도록 대퇴골까지 3등분을 하였고, 척추를 기준으로 좌우 0.5 cm 떨어진 곳을 선택하였다. 배수혈 중 대장에 해당하는 P6의 위치에서 대장염이 유발되었을 때 배수혈의 각각의 위치에서 EIS 시스템을 이용하여 일별, 주파수별 임피던스 변화를 관찰하였다. 1주일에 5마리씩 총 4주동안 진행되었고, Normal 4마리, Sham 4마리, Group1 8마리, Group2 8마리로 비임상시험이 진행되었다. 비임상시험이 종료된 후 매주 5일째 각 객체를 희생시켜 대장의 길이를 비교하고, Histology를 통해 병변정도를 확인하였다. 그림3(b)는 대장염 유발 후 각 객체별 몸부게 변화를 비교한 것이다. 대장염 유발 시 3일째 병변 상태가 가장 심하며, 몸무게의 변화가 가장 크다[3].



(a) (b)

그림3. (a) 임피던스 측정 위치, (b) 각 객체별 몸무게 변화 결과

3. 연구 결과

EIS는 측정 프로브의 전극 간격에 따라 측정 가능한 깊이가 결정된다[4]. 그림2 실험을 통해 EIS 시스템과 프로브를 이용하여 조직 표면에서 조직내 임피던스 변화 검출 가능성을 확인하였다. 그림4는 EIS 시스템과 연결된 10 cm 직경의 프로브를 사용하여 Rat의 피부 표면에서 측정된 결과이다. Normal과 Sham은 4일동안 top site, middle site, bottom site에서의 주파수별 변화를 보여준다. Fig3은 Top site와 middle site의 경우에는 normal, sham, group1, group2의 경우 주파수 별 유사한 값으로 측정이 되었고, 대장염이 유발된 bottom site에서 변화가 Normal이나 Sham에 비해 주파수 별 group1, group2에서 중증 정도에 따라 임피던스 변화의 차가 발생함을 확인할 수 있었다.

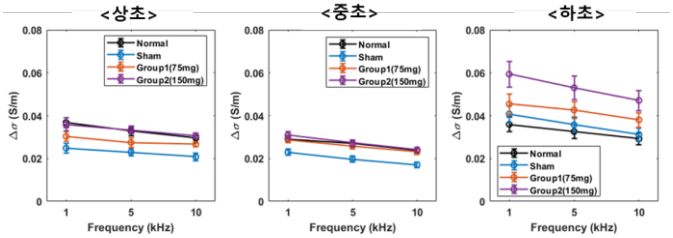


그림4. Normal, Sham, Group1, Group2 상초, 중초, 하초에서의 임피던스 변화 비교

4일째 데이터를 이용하여 paired t-test 방법으로 각 객체별 위치에 대한 통계처리를 통해 데이터의 유의성을 확인하였다. 그 결과 대장 위치인 하초에서 대장염이 유발된 Group1과 Group2의 중초, 하초 비교 값의 P-value가 0.0034, 0.0009로 유의하다.

	Normal	Sham	Group1	Group2
상초, 중초	n.s	n.s	n.s	n.s
상초, 하초	n.s	n.s	n.s	n.s
중초, 하초	n.s	n.s	0.0034	0.0009

이 결과를 통해 EIS 방법으로 대장염 유발 위치의 국소영역 내 생체조직의 전기물성 측정 가능성을 확인하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 보건복지부 지원을 받아 연구를 수행하였음. (HI17C0294)

5.참고 문헌

[1] Andrew C. Ahm *et al.*, "Electrical Properties of Acupuncture Points and Meridians: A Systematic Review", *Bio Electro Magnetics*, 29, 4

[2] LUK, Ho H., et al. Delineation of the protective action of zinc sulfate on ulcerative colitis in rats. European journal of pharmacology, 2002, 443.1-3: 197-204.

[3] Abdul, S., et al. "The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia." International Journal of Gynecologic Cancer 16.5 (2006).

[4] Zhang, Tingting, et al. "Performance Evaluation of Multiple Electrodes Based Electrical Impedance Spectroscopic Probe for Screening of Cervical Intraepithelial Neoplasia." Electronics 10.16 (2021): 1933.

P-067

당뇨병인성 발을 판단하는 새로운 머신 러닝 기법

남호진[1], 박문식[1], 김도영[2], 임경빈[3], 박민호[2], 이준걸[3], 김위[3,4,*]

[1]한남대학교 기계공학과

[2]아주대학교 전자공학과

[3]주식회사 스태프프로젝트 개방연구소

[4]아주대학교 의용공학과

Improved machine learning technique for defining diabetic foot dysfunction.

Hojin Nam[1], Moon-Shik Park[1], Do-Young Kim[2], Gyeongbin Im[3], Minho Park[2], Jungeol Lee[3], Wi Kim[3,4,*]

[1]Department of Mechnical Engineering, Hannam University, Daejeon, Korea

[2]Department of Electrical and Computer Engineering, Ajou University, Gyunggido Suwon, Korea

[3]STUProject Open Research Institute, Gyunggido Suwon Korea

[4]Department of Biomedical Engineering, Ajou University, Suwon Korea

*yesteria@ajou.ac.kr

Abstract

Examining the destruction of the foot muscle is the one way to define the progression of the diabetic complication of the peripheral organ. Due to narrowing blood vessels of the foot from the diabetic residue, impaired circulation of the cell lead to total loss of ability to muscle recovery from immune tolerance. Testing EMG (electromyogram) of the foot movement is one of the techniques used to examine whether the subject wavelength of muscle is normal or not accompanied by a nanofilament test. From the previous study using a machine learning technique base on LSTM (long short-term memory protocol), we could define 85.10% diabetic foot between normal subjects. However, the accuracy of the may not suitable for judging diabetic foot status even if muscle damage has been started. Also, the previous method only defined the plot generated by arbitrary units converted from an analog signal, which may not be accurate to the tendency of the patient wave pattern. The major difference between LSTM and CAM is the eliminating bias of the plot data and making them clear out normal peak plots. Therefore, this system could predict subject EMG is normal or not from EMG. To improve our analyzing method, we used the CAM (class activation map) machine learning technique for visualizing wavelength from the plot generated by foot movement instead of LSTM.

25 diabetes males and females who suffered from diabetes for more than 10 years with over 180 mg/dl fasting glucose level with the same number of not diabetes males and females were tested for this examination. Every patient's foot EMG were monitored by STUFProject EMG device-2 (STEMGD-2) with 3-second foot lifting up and down movement for 1 minute for 3 times. 150 Analogue signals per second were changed to 1024 arbitrary units and plotted using python. After the finished experiment, plotted data were tested with LSTM and CAM for accuracy.

As the result, 92.19% of diabetic patients' wavelength could be defined by CAM compared with the 85.10% LSTM method. 7.09% of the accuracy is improved compared with LSTM machine learning. This result indicates that by using CAM to visually convert wavelength to machine learning, the result may give better decisions for the diabetic foot to subject even if they are in the early stage of complication.

1. 연구 배경

인슐린 반응성에 대한 당대사를 관장하는 지방세포나 골격근의 이상으로 발생되는 foot ulcer는 당뇨병 환자의 증상이 진행될 수록단계에서 neuropathy와 동반된 muscle dystrophy에 따른 기능을 손상 서서히 나타나게 된다. 이런 당뇨발의 손상 정도를 측정하기 위해서monofilament로 통한 감각 테스트가 존재하긴 허나 이는 당뇨병이 상당히 진행되었을 때를 제외하고 파손에 대한 상태를 알기가 쉽지 않다. 따라서 이런 당뇨발을 측정하기 위해 발 근육의 파손 상태를 측정하여 당뇨병의 증예를 판단하는 것도 한 방법이 될 수 있다.

발 근육의 손상을 측정하는 방법 중에 하나가 GAIT에 따른 걸어가는 당뇨병 환자들의 EMG의 대한 wavelength를 파악해 그 패턴을 판단하는 데 있다. 다만 GAIT는 환자가 센서의 숫자와 방법이 번거롭고 장시간에 측정으로 인해 정말성이 떨어질 수 있어 본 연구실에서 개발한 발의 3부위인 발꿈치뼈 (reference), 짧은 종아리근 (middle: V+), 입방골 (end: V-)에 센서를 부착해 측정하는 근전도 측정장치 (STEMGD-2: STUFProject EMG Device-2)를 사용하였다.

이전의 연구결과에서 LSTM 모델을 기반으로 당뇨병 환자 발의 근전도에서 측정하는 숫자를 나열해 패턴을 학습시켜 정상인과 당뇨병 환자의 차이점을 연구하였으나 이에 대한 noise filtering의 정밀도가 부족하여 측정상에서 환자별로 다르게 발생되는 전압 값에 bias에 대한 optimization을 하기 쉽지 않았다. 따라서 측정 후 나타난 데이터의 당뇨병 환자 근전도 파형이 당뇨발과 정상발에 대한 정상 근전도의 경계선을 알기가 쉽지 않았다. 따라서 이를 보완할 수 있는 근전도 파형을LSTM(Long-Term Dependencies)의 머신 러닝 기법으로 단순히 데이터만 나열하여 발생하는 숫자의 Standard deviation에 따른 기계적이 학습이 아닌 다른 방식으로 당뇨발과 정상발을 판정하는 기법을 사용하여 정확도를 높이는 것이 중요하다.

본연구는 이전의 LSTM의 싱글 cell 방식과 같은 나열된 숫자만을 통한 기계 학습이 아닌 CAM (Class Activation Map) 기법을 사용해 당뇨병 환자에서 발생된 근전도 파형의 모양 자체를 학습시켜 이전의 LSTM 방식과의 당뇨발 판독율을 측정하였다.

2.연구 방법

해당 실험은 20-60세 사이의25명의 남녀와 10년 이상 당뇨병을 가지고 있는 당뇨병 남녀 25명의 환자를 대상으로 STMEMGD-2을 통해 측정하였다. 측정자는 측정기기를 발의 3부위의 센서를 부착한 뒤 측정기의 beep음에 따라 3초반 발을 올리고 내리는 행동을 60초간 반복하여 3회 근전도를 측정하였다.

아날로그 신호로 측정된 근전도 값은 디지털 신호로0-1024의 상수계수로 변환되어 terminal plotter에 의해 txt형태의 파일에 기록되었다. Txt형태로 기록된 상수계수값은 python에서 생산된 공식에 따라 측정된 근전도의 plot의 대한 오류값을 제거하고 1,200숫자만을 지정해 근전도를 나열해 파형을 생성하였다. 생성된 근전도 파형은 정상인과 당뇨병 환자를 나누어 학습시키고 이를 뉴럴패스 필터를 이용해 스펙트럼화하여 그림에 대한 분석을 진행하였다. (그림 1.)

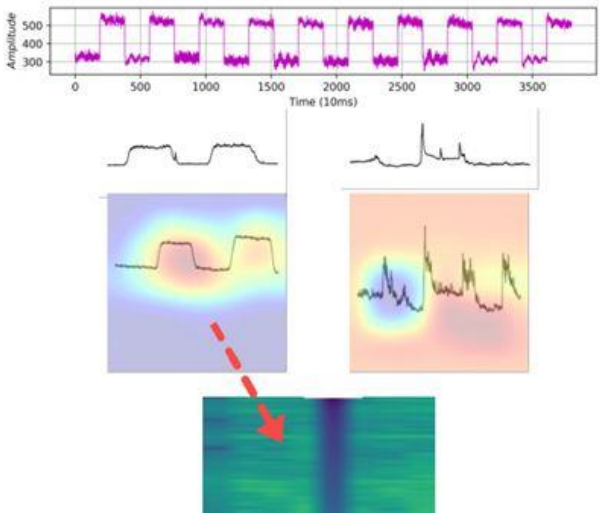


그림1.

이후 학습된 데이터에 따라 당뇨병환자의 당뇨발의 유무를 판정하였고 이전 연구에서 LSTM 기법으로 판독된 환자들의 정밀도를 비교 하였다. (그림 2.)

3. 연구 결과

근전도를 스펙트럼화 할 경 92.0%의 결과값에 따라 정상적인 파형을 학습값에 따라 변환시킬 수 있었다. 이에 반하여 LSTM으로 분류할 데이터 값의 전처리는mean값에 대한 standard deviation 값을 수작업으로 분류하여 최적 값으로 학습시켰다. (그림3. 그림4.)

전처리 된 데이터의 경우 LSTM에서 분석하는 전처리 데이터는 단순한 plotting에 따른 숫자의 이동에 따른 분류방식으로 데이터 부정확한 peak값이 나타날 경우 이를 정상으로 근전도 파형으로 인식하지 않지만 스펙트럼화 하여 분석하는 CAM에 의해 분석된 데이터 값은 그림 자체의 대한 경향값을 분석해 이런 오류 값을 제거해 정상값으로 인식할 수 있다.

따라서 LSTM에 사용할 수작업 이전의 전체 데이터를 plotting된 근전도 데이터를 전체를 학습시킬 경우 40.48%의 정상적인 근전도 파형으로 간주되어 정상인 데이터를 파악하기 어려웠으나 CAM 방식에 이용할 뉴로 패스 필터를 이용한 데이터는 데이터 전체를 학습시켜도 약 92%의 정상적인 근전도 파형으로 판독할 수 있었다. (그림5)

수작업에 데이터 전처리에 따른 LSTM과 뉴로 패스 필터로 스펙트럼화 된 데이터를 사용한CAM의 기계학습의 결과

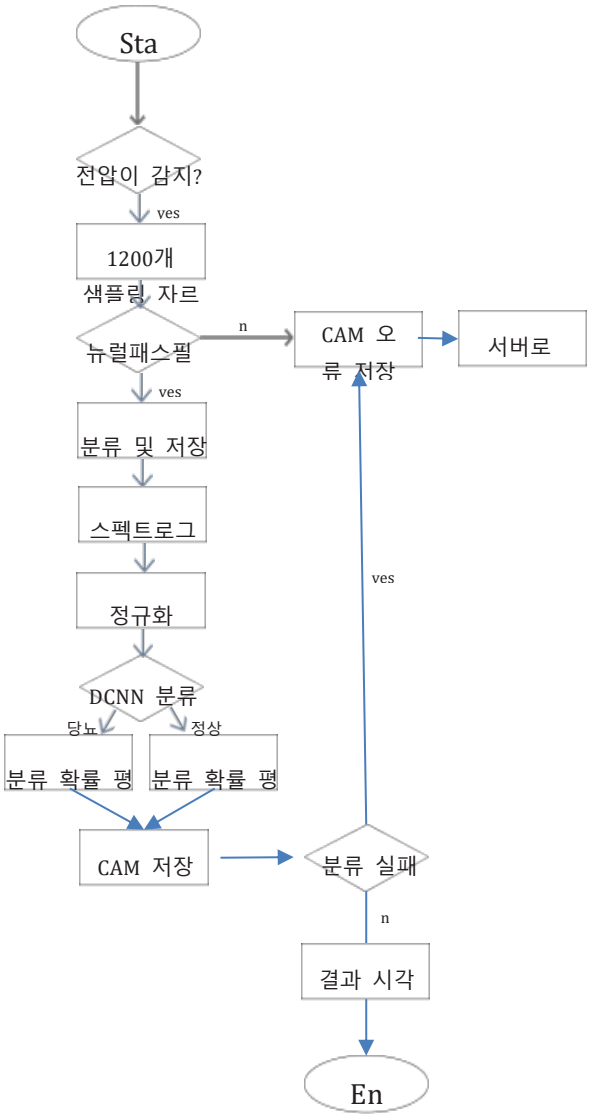


그림 2.

LSTM은 85.10%의 결과로 당뇨병 환자가 정상적인 발 근전도를 판정되었으며 나타났으나 이와 반대로 CAM에 따른 결과는 92.19% 당뇨병 환자가 정상적인 발 근전도를 나타내 약 7.09%가 향상된 결과값을 보여주었다. (그림5.)

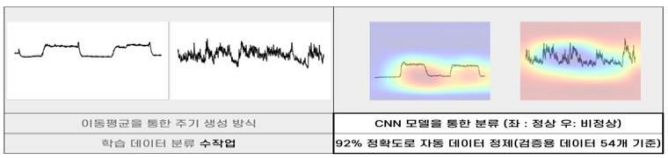


그림 3.

4. Acknowledgements

이 연구는 한남대학교 IRB에 승인하에 진행하였음

이 연구는 창조진흥원 및 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (한남대학교 X-Corps)

5.참고 문헌

[1]Yibeltal Chanie Manie, Jyn-Wei Li, Peng-Chun Peng, Run-Kai Shiu, Ya-Yu Chen, Yuan-Ta Hsu, "Using a Machine Learning Algorithm Integrated with Data De-Noising Techniques to Optimize the Multipoint Sensor Network", Sensors (Basel), 2020 Feb 16;20(4):1070.

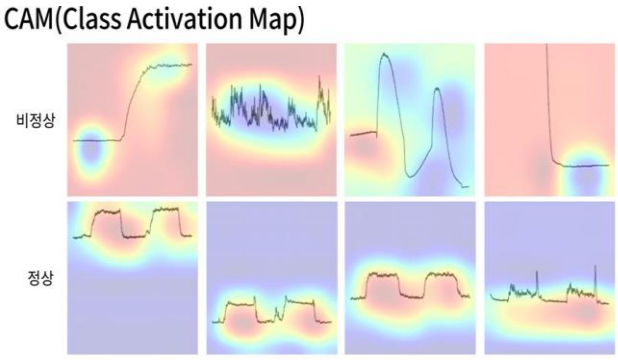


그림4.



그림5.

P-068

혈압추정모델의 성능향상을 위한 강화학습 모델

이지홍[1], 박철수[1*]

광운대학교 컴퓨터공학과[1]

Reinforcement Learning Model Structure for Performance Improvement of Blood Pressure Estimation Model

Jihong Lee[1], Cheolsoo Park[1*]

[1]Department of Computer Engineering, Kwangwoon University, Seoul, 01897, Korea

ljihong0526@gmail.com, parkcheolsoo@kw.ac.kr

Abstract

Blood pressure measurement is a crucial component of healthcare management, but traditional methods can be inconvenient and uncomfortable, leading many people to avoid them. To address this issue, non-invasive blood pressure measurement methods have been developed, with the use of physiological signals being one approach. Photoplethysmography (PPG) and electrocardiography (ECG) are widely used physiological signals for blood pressure estimation. Recently, artificial intelligence (AI) has been utilized to estimate blood pressure using features extracted from these physiological signals. However, these methods often require cumbersome feature extraction procedures and can be prone to accuracy decay over time due to the natural aging of blood vessels. To address these challenges, we propose a blood pressure estimation model that uses reinforcement learning with the Proximal Policy Optimization (PPO) algorithm. This model leverages raw physiological signals as input and can determine when re-calibration is necessary without relying on a pre-determined threshold value. Our approach has the potential to improve blood pressure estimation accuracy and enable individualized calibration schedules for better healthcare management.

1. 연구 배경

혈압 측정은 현재 건강 관리에 있어서 매우 중요한 요소 중 하나이다. 그러나 기존의 혈압 측정 방법은 귀찮고 불편한 것으로 여겨져, 많은 사람들이 이를 피하고 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 비침습적인 혈압 측정 방법이 개발되어 왔다. 이러한 방법 중 하나는 생체 신호를 활용하는 것이다. 그 중에서도 PPG와 ECG는 널리 사용되고 있다.

PPG는 적외선 빛을 사용하여 혈액의 산소 포화도를 측정하여 혈압을 추정하는 방법이다. PPG 신호는 혈압과 밀접한 상관관계가 있기 때문에 혈압 측정에 유용하게 사용될 수 있다. 반면 ECG는 심장의 전기적 활동을 측정하여 심장의 건강 상태를 파악할 수 있는 방법이다. ECG 신호도 혈압과 상관관계가 있기 때문에 혈압 추정에 사용될 수 있다.

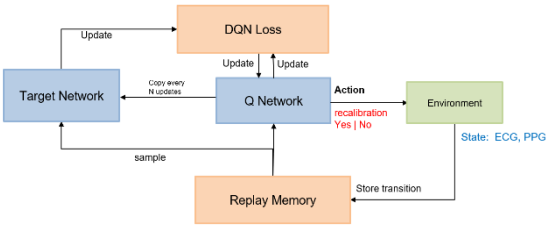
최근에는 혈압 추정을 위해 인공지능이 활용되고 있다. 이를 위해 생체 신호들의 특징을 추출하여 혈압을 추정하는 알고리즘이 이전에 개발되었으나, 이는 생체 신호들의 특징을 추출하는 과정이 번거롭기 때문에 개선이 필요했다. 따라서 인공지능 기술을 활용하여 생체 신호 전체를 입력값으로 사용하는 혈압 추정 모델이 개발되었다

하지만 이 모델은 시간이 지나면서 혈관의 노화 등으로 인해 정확도가 저하되기 때문에, 주기적인 재보정이 필요하며 이를 위해 기존의 알고리즘에서는 mae값을 계산하여 기준치 이상이 될 경우 재보정을 실시하게 하였지만, 이 방법은 실제 혈압값이 필요하며 개인에게 맞는 재보정 시기를 결정하기 어렵다.

따라서 이러한 문제를 해결하기 위해, 강화학습을 활용하여 생체 신호들만을 가지고 재보정 여부를 결정할 수 있는 혈압 추정 모델을 개발하고자 하며 이를 통해 모델의 정확도를 높이고 개인별 맞춤 재보정 주기를 사용할 수 있도록 한다.

2.연구 방법

재보정 여부를 결정할 강화학습 알고리즘으로 action을 딥러닝 모델로 근사화 하여 학습시키는 강화학습 알고리즘



인 DQN을 고려 했었으나 이 알고리즘은 replay memory에 지난 데이터를 모두 넣으므로 큰 메모리 공간이 필요하며 replay memory로 지난 데이터들을 계속해서 학습에 사용하므로 데이터의 상관관계가 높은 단점이 있다. 따라서 재보정 여부를 판단할 강화학습 알고리즘으로는 비동기(Asynchronous)적인 방법을 사용하며 Importance sampling을 사용하여 데이터의 상관관계를 낮춰 사용한 데이터를 재 사용할 수 있는 딥러닝 기반 강화학습 알고리즘인 PPO(Proximal Policy Optimization)를 사용했다.

PPO는 기존의 TRPO(Trust Region Policy Optimization) 알고리즘의 구현 복잡도를 낮추고 안정적인 학습을 가능하게 한 알고리즘이다. PPO는 경사 상승 방법론(Gradient Ascent Method)을 이용하여 재보정 여부를 결정할 정책(policy)을 학습하며 새로운 정책과 기존의 정책 사이의 차이를 제한하는 제약 조건을 두고, 이를 이용해 새로운 정책을 업데이트한다. 이때 제약 조건으로는 클리핑(clipping)을 사용한다.

$$J_i^{clip} = \min\left(r_i \hat{A}_i^{GAE}, clip(r_i, 1-\varepsilon, 1+\varepsilon)\hat{A}_i^{GAE}\right)$$

클리핑은 새로운 정책이 이전 정책과 너무 큰 차이를

가지는 것을 막기 위해, 새로운 정책이 이전 정책에서 일정한 비율만큼만 벗어나도록 제한하며 이로써 알고리즘이 안정적으로 학습하며 성능을 유지할 수 있게 한다. 또한 클리핑 은 새로운 정책과 기존 정책 사이의 KL 발산(Kullback-Leibler Divergence)을 제한하면서, 업데이트할 파라미터의 값을 최적화한다.

확률적인 결과를 평균화하고 노이즈를 줄이는 효과를 내기 위해 일정 기간 동안 모은 데이터를 이용해 여러 번의 업데이트를 수행한다. 이전에 수집된 데이터를 여러 번 사용하여 학습을 수행함으로써 데이터의 재활용을 통해 비교적 적은 데이터로 높은 성능을 도출해낼 수 있도록 했다. 강화학습을 통한 목표는 ppg와 ecg를 보고 판단하여 최적의 재보정 시점을 얻을 수 있는 최적의 정책을 학습하는 것이므로 목표로 하는 정책을 신경망으로 구성하고, 정책에 따라 환경과 상호작용하며 데이터를 수집하게 한다.

3. 연구 결과

강화학습 모델의 주요 요소는 환경, 에이전트, 보상이다. 따라서 고안된 모델의 주요 요소 중 환경은 혈압 추정에 사용하는 생체신호인 ppg와 ecg, 혈압 추정 모델에서 구한 추정된 혈압값, 추정된 혈압값의 정확도를 측정하기 위한 실제 혈압값으로 구성하였으며 이를 에이전트에서 초기에는 랜덤하게 행동을 결정하고 학습이 진행됨에 따라 랜덤하게 행동할 확률을 줄이고 ppg와 ecg값을 상태로 하여 결정된 action들의 가치로 재보정을 실시할지 여부를 결정하고 결정된 action을 실행한 후 해당 action 대한 가치를 실제 혈압값과 추정된 혈압 값의 차이를 활용한 식으로 계산하여 reward를 주어 action을 선택할 확률을 조정한다. 이를 episode동안 반복하며 정책의 파라미터를 경사 상승 방법론으로 학습시켜 최선의 정책을 학습할 수 있도록 한다. 또한 episode가 끝나면 학습 데이터를 반영하는 것이 아닌 step 단위로 학습 데이터를 만들어 내어 학습하는 방식으로 episode 중간에 학습이 진행되기 때문에 다른 강화학습 모델에 비해 데이터를 효과적으로 사용할 수 있고, Importance sampling을 사용하기 때문에 데이터를 재사용하여 비교적 적은 데이터로 높은 학습효과를 도출해내도록 한다.

이와 같이 강화학습을 사용하여 혈압 추정모델을 개선시키려 한 시도는 기존의 mae값을 사용한 재보정 여부 판단과 달리 생체신호만을 가지고 재보정 여부를 판단할 수 있는 모델을 제안함으로써 커프가 없는 혈압 측정 방식에서의 정확도의 하락을 효율적으로 방지하고 편의성을 증대시킬 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2017R1A5A1015596)

5.참고 문헌

[1] Seo, Y., Kwon, S., Sunarya, U. et al. Blood pressure estimation and its recalibration assessment using wrist cuff blood pressure monitor. Biomed. Eng. Lett. 13, 221–233 (2023).

[2] Eom H, Lee D, Han S, et al. End-to-End Deep Learning Architecture for Continuous Blood Pressure Estimation Using Attention Mechanism. Sensors (Basel). 2020

[3] J. Schulman, F. Wolski, P. Dhariwal, A. Radford, and O. Klimov. Proximal policy optimization algorithms. arXiv preprint arXiv:1707.06347, 2017.

[4] J. Schulman, S. Levine, P. Abbeel, M. Jordan, and P. Moritz. Trust region policy optimization. In Proceedings of The 32nd International Conference on Machine Learning, pages 1889–1897, 2015.

P-069

딥 러닝 기반 인간 촉각 지각 공간 모사 시스템

박지호[1*], 최지웅[1]
대구경북과학기술원 전기전자컴퓨터공학과[1]

Mimicking human tactile perception space with deep learning-based system

Jiho Park[1*], Ji-Woong Choi[1]
Electrical Engineering & Computer Science, DGIST, Korea
*suhop02@dgist.ac.kr

Abstract

The sense of tactile plays a significant role in the exchange of physical, emotional, and cognitive information. It is important to reflect human tactile perception in the transmission and interpretation of tactile information. Especially with the development of technologies such as virtual reality, there are increasing attempts to incorporate tactile perception into various fields. Most of the tactile signal processing research has focused on tactile classification performance, and there is still need of research on mimicking human tactile perception. In this paper, we propose an artificial tactile perception system that can mimick an individual's tactile perceptual space by using the tactile decision distribution for each tactile descriptor. The proposed system can successfully mimick human tactile perception by reflecting individual tactile sensitivity differences and tactile confusing.

1. 연구 배경

촉각은 외부와의 커뮤니케이션에 큰 역할을 하는 감각이다. 특히, 물리적 정보 뿐만 아니라 정서적, 인지적 정보의 교환에도 큰 역할을 한다. 예를 들어 어떤 물건을 만질 때 "거칠다", "부드럽다", "매끈하다", "포근하다" 등 다양한 감정을 표현할 수 있으며, 그 정도 또한 모두 다르게 표현될 수 있다. 촉각 정보의 해석 및 전달에 있어서 인간의 인식을 반영하는 것은 매우 중요한 과제이다. 최근의 촉각 신호처리 연구에서도 이러한 접근을 시도하고 있다. 다양한 연구들에서 인간의 촉각 지각을 시스템에 반영하기 위해 인간 대상 촉각 실험을 진행하였으며, 이를 통해 촉각 매질의 분류를 시도하고자 하였다. 이 접근 방식은 최근 딥러닝 기법의 발달로 인간의 신호처리 방식을 모사하여 진행되었으며, 텍스쳐 분류의 경우 이미 그 성능이 인간의 촉각 분류 성능보다 높음이 보고되었다 [1]. 이를 바탕으로 텍스쳐의 label을 인간의 촉각 지각으로 대체하여 촉각을 분류하고자 하는 텍스쳐 분류 기반 인간 촉각 지각의 분류에 대한 연구가 진행되고 있다. 텍스쳐 분류에 기반한 인간 촉각 지각의 분류 역시 인간-기계 및 인간-인간 촉각 커뮤니케이션에서 다양한 응용이 가능하다. 그러나 단순히 분류기를 통해 인간 촉각 지각을 시스템에 반영하고자 하는 시도는 완전한 인간 촉각 지각의 반영과는 거리가 멀다. 인간의 촉각 인식은 연속적인 단계를 가지고 있으며, 그 구분이 모호하다. 또한 개인마다 촉각 인식에는 큰 차이가 존재하여 분류 시스템으로는 이를 반영하기 어렵다.

새로운 촉각 아바타 시스템에서는 이를 해결하기 위해 참가자의 촉각 히스토그램을 고려하여 분석을 진행하였다 [2]. 이 시스템에서는 roughness-softness에 따라 매질에 점수를 매겨, 개인별 촉각 히스토그램을 생성하였다. 하지만, 이 시스템은 인간 촉각 지각의 전체 범위인 human 'tactile space'를 반영한 시스템이라고 보기 어렵다. 인간의 촉각 지각에는 roughness 외에도 다양한 descriptor들이 존재한다. 인간이 느낄 수 있는 촉각 descriptor들을 모두 반영하여 artificial tactile space를 표현할 수 있어야만 촉각 지각을 정확히 해석할 수 있다. 촉각 지각의 정확한 해석을 통해 선호도 등의 높은 레벨의 인지 과정에 대한 해석이나, 촉각 지각의 커뮤니케이션이 가능하다.

따라서 본 연구에서는, human tactile space의 대부분을 반영하여 artificial tactile space를 생성하고, 인간의 인지과정을 모사할 수 있는 artificial tactile system을 제안한다. 이 시스템은 딥러닝 네트워크를 이용하여 촉각 센서로부터 얻은 전압신호를 "촉각 인지 정도"로 변환한다. 인간의 촉각 인지를 정확하게 표현하기 위해 다양한 촉각 descriptor들로부터 principal descriptor들을 추출하였다. Principal descriptor들을 basis로 하는 human tactile space을 정의하고, 각 principle descriptor마다 개인별 tactile decision distribution을 생성하였다. 개인별 tactile decision distribution으로 촉각 인식 생성 네트워크를 학습시켜 human tactile space를 모사한 artificial tactile space를 생성하였다. 제안된 artificial tactile 시스템은 다양한 촉각 인식의 모사 및 전달이 필요한 증강현실, 가상현실, 혹은 온라인 쇼핑 등의 application들에 활용할 수 있을 것이다.

2. 연구 방법

인간의 촉각 인식에 관련된 메커니즘은 복잡하며, 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 따라서 human tactile space를 완벽히 모사하는 것엔 큰 어려움이 있지만, 다행히 인간의 촉각 수용체에서 감지하는 일부 물리적 인자들(경도, 표면정보, 마찰, 압력 등)과 딥 러닝 모델을 이용하여 인간의 촉각신호처리 시스템을 적절히 모사할 수 있다. Human tactile space를 모사하기 위하여 딥러닝 모델은 촉각 센서를 통해 얻은 전압 데이터와 인간의 tactile decision distribution을 이용해 훈련되었다.

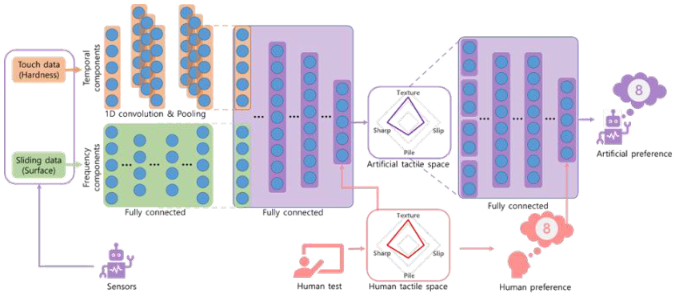


그림 1. Artificial tactile system의 개요도

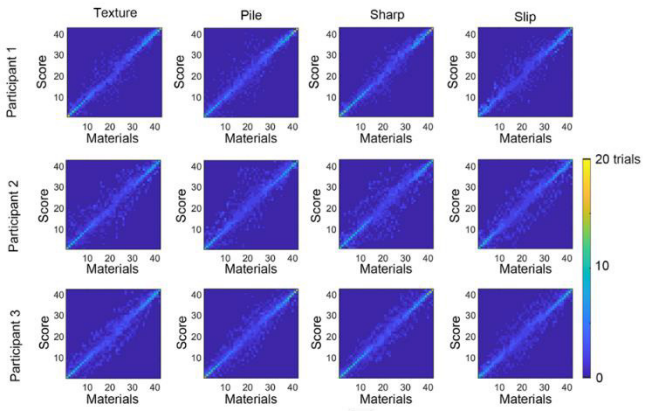


그림 2. Descriptor별 human tactile decision distribution

인간의 촉각 인식은 매우 다양한 단어로 표현될 수 있다[3]. 인간의 보편적 촉각 인식을 모사하여 생성하기 위해서는 모든 descriptor를 포괄하는 촉각 공간을 표현할 수 있어야 한다. 그러나 모든 descriptor에 대해 촉각 histogram 및 네트워크를 생성하는 것은 현실적으로 불가능하다. 본 연구에서는 tactile perception task에서 정의된 26개의 sensory descriptor들 중 네 개의 descriptor들을 추출하여 principal descriptor로 선정하였다 [3]. 각 descriptor는 "texture", "pile", "sharp", "slip"으로 명명되었다. 추출된 촉각 principal descriptor들은 human tactile space를 구성하는 basis로 볼 수 있다.

2. 연구 결과

본 연구에서는 인간 촉각 인지 모방을 위하여 참가자 3명(평균 27세, 남성 3명)이 42종의 material을 principal descriptor(texture, pile, sharp, slip)에 따라 순위를 매겼다. 42종의 material은 hardness, surface information, 두께 등이 다양한 직물 및 가죽으로 선택되었다. 참가자들은 촉각 material들을 자유롭게 만지며 descriptor별로 1위부터 42위까지의 순위를 결정하였다. 그림 2는 각 참가자들의 descriptor별 tactile decision distribution이다.

그림 2에서, 인간의 tactile confusing에 대해 확인할 수 있다. 20회의 반복된 실험에서 참가자들은 material을 항상 같은 순위로 보고하지 않는다. 따라서 각 참가자의 tactile decision은 tactile confusing 정도에 따라 다양한 distribution을 갖는다. Tactile confusing의 정도는 participant별로 차이를 보인다. 특히, participant 2의 tactile decision distribution은 모든 descriptor에 대해 다른 participant보다 더 큰 tactile confusion을 보여준다. 이것은 참가자별로 촉각에 대해 서로 다른 민감도를 보유하고 있음을 의미한다. 또한, 참가자들의 tactile confusing 정도는 descriptor별로도 차이를 보인다. 이것은 참가자들이 descriptor에 따라서도 서로 다른 민감도를 보유하고 있음을 의미한다. 이러한 tactile confusing은 전반적으로 낮은 순위 및 높은 순위를 얻은 material들에서 가장 적게 나타났다. 중간 순위를 갖는 material에서, 참가자들은 넓은 tactile decision distribution을 보여 tactile confusing이 더욱 두드러졌다.

개인별, descriptor별 촉각 민감도에 따른 tactile confusing은 인간이 항상 정확한 tactile decision을 내리지 않는다는 것을 보여준다. 또한 각 참가자들은 고유한 tactile decision distribution을 갖는다. 따라서 human tactile space 및 tactile perception을 모사하는 시스템을 구상할 경우, 개인별로 고유한 artificial tactile space를 생성할 필요가

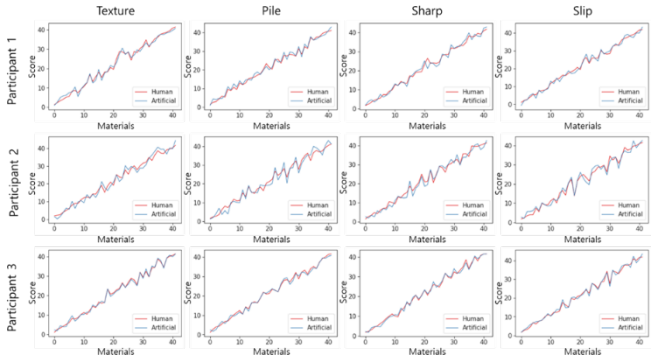


그림 3. Tactile decision distribution 비교

있다. 또한, artificial tactile space에서 표현되는 material은 정확한 위치를 알 수 없으며 human tactile space와 유사하게 확률의 distribution으로 표현되어야 할 것이다. 본 연구에서는 human tactile decision distribution을 사용하여 네트워크를 훈련시킴으로써 고유한 tactile 민감도 및 tactile confusing을 반영한 artificial tactile system을 구성할 수 있었다.

우리는 제안된 tactile system이 실제로 참가자별 human tactile space를 잘 모사하고 있는지를 확인하였다. 우리는 총 3명의 참가자에 대해 각 참가자별 tactile decision distribution을 이용하여 시스템을 훈련시켰다. Artificial tactile system은 participant별 tactile decision과 유사한 결정을 내릴 수 있도록 훈련되었다. Participant별 tactile decision distribution과 훈련된 system의 artificial tactile decision distribution을 비교하기 위하여, 각 distribution의 mean을 비교하였다.

Artificial tactile system의 출력 레이어에 개인화된 tactile decision이 보존되었다. 또한, 개인별 촉각 민감도 및 tactile confusing에 따른 tactile score의 변동이 출력 레이어에서 보존되었음을 확인할 수 있다. Human tactile decision distribution은 모든 descriptor 네트워크에서 보존되었다. 이것은 우리의 artificial tactile system이 참가자의 human tactile decision distribution을 학습하였음을 나타낸다. 이는 artificial tactile system이 인간 참가자와 유사한 tactile decision을 내릴 수 있음을 시사한다. 따라서 제안된 artificial tactile system은 출력 레이어의 artificial tactile decision에 인간의 촉각 민감도를 반영하여 인간 촉각을 모방하는 데 성공하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었습니다 (No. 2019M3C1B8090840). 또한, 이 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 한국뇌연구원(KBRI)을 통한 KBRI 기초연구 프로그램의 지원을 받아 수행된 연구입니다(22-BR-04-04).

5.참고 문헌

[1] Qiu, Y. et al. "Nondestructive identification of softness via bioinspired multisensory electronic skins integrated on a robotic hand." *npj Flexible Electronics,* Vol 6, No.45, 2022.

[2] Kim, K. et al. "Tactile avatar: Tactile sensing system mimicking human tactile cognition." *Advanced Science,* Vol 8, No.7, 2021.

[3] Guest, S. et al. "The development and validation of sensory and emotional scales of touch perception." *Attention, Perception, & Psychophysics,* Vol 73, p531-550, 2011.

P-070

확산 모델을 이용한 다변량 시계열 생체 신호 생성을 위한 복원 알고리즘

강영신[1], 이지운[1], 박철수[1*]
광운대학교 컴퓨터공학과[1]

A Reconstruction Algorithm Employing Diffusion Model for Generating Multivariate Time Series Biosignals

Youngshin Kang[1] , Jiwoon Lee[1] , Cheolsoo Park[1*]
School of Computer engineering, Kwangwoon University, Korea
ysin0414@gmail.com, webmaster@kw.ac.kr
*cheolsoopark@kw.ac.kr

Abstract

As deep neural network models that guarantee high accuracy and reliability are implemented, the need for large amounts of training data to train these models increases. However, data collection for healthcare facilities and other confined environments is costly, leading to research on data generation models to address this issue. This paper presents a method for reconstructing multivariate medical signals using a denoising diffusion probability model (DDPM). The proposed method utilizes a probability-based signal restoration technique that achieves a high restoration rate with a loss rate of 50% when processing multivariate signals. In addition, the effectiveness of the proposed method is demonstrated by showing improved recovery rates for individual channels.

1. 연구 배경

심층 신경망은 주어진 문제를 유연하게 해결하기 위해 아키텍처에서 많은 수의 뉴런을 연결하여 최적화 시킴으로써 훈련을 진행한다. 그러나 많은 수의 뉴런이 쌓여 훈련을 진행함에 따라 높은 계산 비용과 메모리를 요구한다. 또한 자원이 제한된 환경에서 심층 신경망 모델을 훈련하기 위해서는 많은 양의 데이터를 필요로 하지만, 높은 수집 비용으로 인한 한계점이 있다. 따라서 데이터 생성을 위한 방법으로 다양한 구조의 생성 모델이 제안되었다. 생성 모델은 높은 퀄리티의 샘플을 생성하는데 큰 성공을 거둔 모델로 각각의 모델은 서로 다른 방법을 통해 다양한 장점으로 데이터를 생성하는데 사용되고 있다.

Generative Adversarial Network (GAN)는 generator와 discriminator 네트워크에 random vector를 입력으로 받아 새로운 샘플 데이터를 생성한다 [1, 2]. 이는 높은 품질의 데이터를 생서하는데 용이하지만 훈련 과정이 불안정하고 학습이 어려운 단점이 있다. Veriational Autoencoder (VAE)는 encoder와 decoder 네트워크를 사용하여 입력 이미지의 잠재 변수를 생성한다 [3]. VAE는 다양한 유형의 샘플 데이터를 생성할 수 있으며 데이터 분석에 용이한 장점이 있다. 그러나 GAN에 비해 품질이 낮은 데이터를 생성할 수 있다는 단점이 있다. Flow-based model은 VAE나 GAN과는 다른 방법으로 decoder나 generator와 같은 별도의 모듈 없이 확률 분포의 변환을 이용하여 데이터를 생성한다 [4]. 그러나 모델 학습에 많은 시간이 소요되며, 고차원 데이터 생성에 제한적인 단점이 있다.

따라서 새롭게 제안된 생성 모델로 잡음 제거 확산 모델 (DDPM, Denoising Diffusion Probabilistic Model)이 있다 [5]. DDPM은 새롭게 제안된 확률적 생성 모델로 입력 이미지에 임의의 가우시안 잡음을 더하고, 점차적으로 가우시안 잡음이 줄어드는 역방향 미분을 수행하면서 각 단계마다 이미지의 정보를 추가해 주는 과정을 반복한다. DDPM은 학습 과정에서 가우시안 잡음을 추가하기 때문에 각 과정마다 고품질의 데이터 샘플을 다양한 유형으로 생성할 수 있다.

본 논문에서는 DDPM을 적용한 고품질의 다변량 시계열 의료 신호의 복원을 제안한다. 해당 모델은 동일한 환경에서 동일한 시간동안 측정된 심전도 (ECG, electrocardiogram)와 광전용적맥파 (PPG, Photoplethysmography) 신호를 적용하였다. 성능에 대한 평가는 각 채널별 데이터 복원과 비교하여 검증을 진행하였으며 그 결과 다변량 신호를 복원하는 것이 단일 채널 신호를 복원하는 것과 유사한 퀄리티의 데이터를 복원하는 것으로 확인되었다.

2.연구 방법

모델을 학습하기 위한 데이터는 16명의 피험자에게 30분간 측정된 신호를 사용하였다 (IRB No. 7001546-202300131-HR(SB)-001-03). 모든 데이터는 1000Hz로 디지털화되었다. 사용된 실험 장비로는 BIOPAC과 NI-DAQ를 사용하였으며 ECG는 BIOPAC 모듈을 사용하여 lead II로 측정하였고 PPG는 subject의 검지로부터 측정되었다. 측정된 각 signal은 pre-processing을 거쳐 normalized 하였다. ECG는 0.5 ~ 35 Hz, PPG는 0.5 ~ 8 Hz로 bandpass filter를 적용하였다. 마지막으로 연산의 최적화를 위해 1000Hz 데이터를 250Hz로 down-sampling을 하였다.

확산 모델의 학습 원리는 원본 신호로부터 생성된 noise 신호에서 원하는 데이터 샘플을 복원하기 위한 diffusion process를 reverse 시키는 방법이다. 이는 data distribution에서 noise distribution으로 가는 forward process (Diffusion process)를 통해 reverse process (Reconstruction)를 찾아 sampling 하는 과정을 의미한다. 시간에 따라 분포의 변화를 관찰하는 과정을 diffusion step이라고 하며, forward process에서는 timestep t=0에서 t=T까지 원본 신호에 가우시안 잡음을 단계별로 추가하는 diffusion step을 적용한다. Reverse process에서는 timestep t=T에서 t=0까지의 데이터의 가우시안 잡음을 단계별로 제거하는 과정을 진행한다. 이때 원본 신호를 x, 가우시안 잡음을 ϵ으로 표현하며 이를 이용하여 원본 신호 x_0로 잡음

ϵ을 복원하기 위한 과정 q를 (1)과 같이 수식화 할 수 있다.

$$q(x_t|x_{t-1}) := \mathcal{N}(x_t; \sqrt{1-\beta_t}x_{t-1},\ \beta_t, I)$$

여기서 β는 잡음의 세기를 나타내며, 과정 q는 실제 x_t가 주어졌을 때 x_{t-1}의 확률을 찾는 과정을 의미한다.
가우시안 잡음이 추가된 데이터를 복원하기 위한 잡음 제거 확산 모델을 이용하였으며, 모델을 (2)와 같이 수식화하여 나타낼 수 있으며 이 과정에서 잡음 제거 함수 ϵ_0가 학습된다.

$$\min_\theta L(\theta) := \min_\theta \mathbb{E}_{t,\ x_0 \sim q(x_0),\ \epsilon \sim \mathcal{N}(0,1)}$$

$$[\|\epsilon - \epsilon_0(\sqrt{\alpha_t}x_0 + (1-\alpha_t)\epsilon, t\|^2]$$

실험은 총 2가지 방식으로 진행되었다. 첫 번째 방법은 동일한 시간에 연속적으로 들어오는 다변량 시계열 신호에 대한 신호 복원을 진행하였다. 두 번째 방법은 각 채널별로 생성된 모델을 이용한 단일 채널 신호 복원을 진행하였다 [6].
확산 모델은 생성된 100개의 샘플에 대하여 중앙값을 적용하여 성능 평가를 진행하였다. 성능 평가를 위한 지표로는 모델의 예측에 대한 성능 지표인 RMSE와 MAE, CRPS를 이용하였다. RMSE는 실제값과 예측값의 오차를 판단하는데 유용한 지표이며, MAE는 실제값과 예측값의 차이에 대한 걸댓값의 평균을 나타낸다. CRPS는 확률 예측 모델의 성능을 평가하는데 사용되며 연속적인 값을 예측하는데 유용하게 사용되는 지표이다. CRPS는 실제 값의 누적 분포 함수와 모델이 예측한 확률 분포 함수의 차이를 나타낸다.

3. 연구 결과

연구 결과는 확산 모델을 통해 생성한 100개의 샘플을 이용하여 확인하였다. 그림 1은 다변량 시계열 신호의 복원된 신호 각 채널별 복원된 신호의 결과이다. 시간축은 데이터 샘플의 길이를 나타내며 원본 신호가 50% 손실됨에 따라 복원된 신호의 차이를 보여주고 있다. PPG 신호에 대해서는 단일 채널 신호와 다변량 신호 모두 원본 신호와 거의 차이가 없는 복원된 형태의 신호를 보여주었다. ECG 신호의 경우 단일 채널 신호보다 다변량 신호로부터 복원된 신호가 원본 신호와 더 유사한 형태의 신호로 복원된 형태의 결과를 확인할 수 있다.

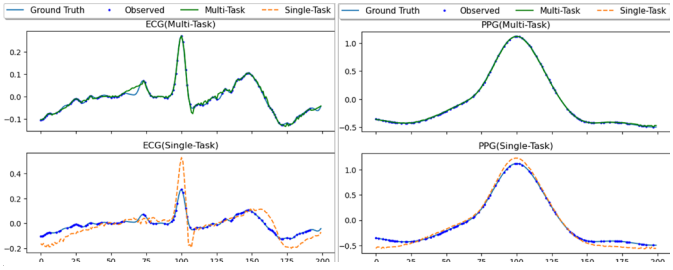


그림 1. 50% 압축된 복원 신호. 위: 다변량 신호에 대한 복원 신호. 아래: 단일 채널 신호에 대한 복원 신호

표 1은 확산 모델에 대한 다변량 신호 복원에 대한 RMSE와 MAE, CRPS를 각 채널별 신호 복원에 대한 RMSE와 MAE, CRPS를 비교하여 보여주고 있다.

	RMSE	MAE	CRPS
Multi-Task (ECG-PPG)	0.0156	0.0094	0.0363
Single-Task (ECG)	0.0176	0.0106	0.0993
Single-Task (PPG)	0.0104	0.0064	0.0156

표 1. 확산 모델을 이용한 복원된 신호의 RMSE, MAE 및 CRPS

결과는 다변량 신호에 대한 RMSE와 MAE, CRPS는 각각 0.0156, 0.0094 그리고 0.0363으로 확인 되었으며 단일 채널 신호 복원에 대한 복원 결과는 ECG RMSE는 0.0176, MAE 0.0106 그리고 CRPS에 대해서는 0.0993으로 확인 되었고 PPG에 대해서는 RMSE와 MAE, CRPS는 0.0104, 0.0064 그리고 0.0156으로 확인 되었다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과기정통부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. RS-2022-00165231)

5.참고 문헌

[1] Creswell, Antonia, et al. "Generative adversarial networks: An overview."IEEE signal processing magazine35.1 (2018): 53-65.
[2] Goodfellow, Ian, et al. "Generative adversarial networks."Communications of the ACM63.11 (2020): 139-144.
[3] Lopez, Romain, et al. "Information constraints on auto-encoding variational bayes."Advances in neural information processing systems31 (2018).
[4] Kingma, Durk P., and Prafulla Dhariwal. "Glow: Generative flow with invertible 1x1 convolutions."Advances in neural information processing systems31 (2018).
[5] Ho, Jonathan, Ajay Jain, and Pieter Abbeel. "Denoising diffusion probabilistic models."Advances in Neural Information Processing Systems33 (2020): 6840-6851.
[6] J. Lee and C. Park, “Restoration of Time-Series Medical Data with Diffusion Model,” 2022.

P-071

광용적맥파 기반 수술 중 및 수술 후 통증평가 모델 기반 지표 탐색

류가연[1], 석현석[2], 신항식[3*], 최병문[4], 최재문[4]

[1]울산대학교 아산융합의학원 의공학전공, [2]전남대학교 바이오메디컬공학협동과정,

[3]울산대학교 의과대학 서울아산병원 디지털의학과, [4]울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학과

Development of photopleyhsmogram based feature for intra- and post-operative pain

Ga Yeon Ryu[1], Hyeon Seok Seok[2], Hangsik Shin[3*], Byung-Moon Choi[4], Jae Moon Choi[4]

[1]Dept. of Medical Science, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

[2]Dept. of Biomedical Engineering, Graduated School, Chonnam National University, Yeosu, Korea

[3]Dept. of Digital Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

[4]Dept. of Anesthesiology and Pain 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 investigate features that can be used for intra- and post-operative pain assessment using photoplethysmogram (PPG). We analyzed PPG data from 242 patients who underwent general anesthesia. A total of 210 features reflecting alterations in the characteristics of the PPG waveform were extracted. For the selection of best features for pain assessment, the feature importance of each feature was computed in the pain assessment model. As a results, min-P_{skew} and max-PW_{50}/PPI_{onset} were selected by best feature for intra-operative pain assessment, while min-A_{sys} and max-ACV_{onset}/ACA_{onset} were selected for post-operative pain assessment. When pain was present, there were significant decrease ($p < 0.001$) in skewness and area related features, whereas there were significant increase ($p < 0.001$) in pulse width and amplitude variation related features.

1. Introduction

전신마취 수술 중 신체 반응을 통해 의식이 없는 환자의 통증을 정확히 평가하는 것은 통증 관리, 수술 계획 수립, 마취 조절에 중요하다 [1]. 수술 중 통증을 객관적으로 평가하기 위한 방법으로 SPI (surgical pleth index; GE Healthcare, Chicago IL, USA), ANI (analgesia nociception index; Mdoloris Medical System, Lille, France), Pupillometry 와 같은 다양한 기법들이 개발되었다. 이상의 기술들은 수술 중 전신 마취된 환자에게 유용하다는 것이 보고되고 있으나[2,3,4] 수술 후 통증을 경험하는 환자와 같은 의식이 있는 환자에게는 권고되지 않는다[5]. 하지만 수술 전 과정을 통한 통증 관리에 있어서 수술 후 통증 평가 또한 환자 예후 향상을 위해 중요한 것을 고려하면 수술 중 뿐만 아니라 수술 후에도 동일하게 적용 가능한 통증 평가 기술이 요구된다.

본 연구는 수술 중 및 수술 후 통합 적용 가능한 통증 평가 모델 개발에 앞서 수술 중 및 수술 후 통증평가에 유의한 지표를 탐색하는 것을 목적으로 한다. 이를 위해 광용적맥파를 기반으로 기존 연구[6,7]에서 제안된 지표를 포함하여 새로운 지표를 추출하고, 머신러닝 기반 수술 중 및 수술 후 통증 평가 모델에 적용 가능한 주요 통증 분류 지표를 선정하고 그 의미를 고찰한다.

2. Methods

데이터는 기도삽관 및 피부절개 과정을 포함하는 총 386명의 정례 수술 환자로부터 획득되었다. 광용적맥파는 수술실 입실부터 수술 종료 후 회복실 이동까지 샘플링 주파수 300 Hz 로 수집되었으며, 동시에 SPI, 심박수, 혈압이 10초마다 측정되었다. 수술 전 및 수술 후 통증평가를 위해 10점-NRS(numeric rating scale)를 기록하였다. 분석에는 데이터 누락 및 광용적맥파 품질 저하 경우를 제외하고 총 242명 (남성: 117 명, 여성: 125명, 나이: 58 ± 11세)의 데이터가 사용되었다. 임상시험은 서울아산병원 임상연구심의위원회 승인을 받았다 (No: 2019-1422). 수술전 및 수술중 신호 획득에는 GE Datex S/5 series monitor (GE Datex Ohmeda, Helsinki, Finland) 가 사용되었으며, 수술후 회복실 이동후에는 Carescape monitor B850 (GE Healthcare, Chicago, II, USA)가 사용되었다.

분석 구간 설정과 통증 유무 레이블링은 수술 통증, 수술 후 통증에 따라 각각 구분하여 진행하였다. 수술 중 통증 평가를 위한 분석 구간은 기도삽관 전 1분, 기도삽관 후 3분, 피부절개 전 1분, 기도삽관 후 3분으로 설정되었다. 수술 후 통증평가를 위한 구간은 마취 전 1분, 수술 후 회복실에서 3분으로 하였다. 기도삽관, 피부 절개와 같은 수술 통증 자극 전, 그리고 마취 전 구간은 통증이 없고 안정적인 상태인 점을 고려해 1분으로 설정하였다. 수술 통증 자극 후, 그리고 수술 후 회복실 분석 구간은 최대 통증이 자극 이후 평균 2분내에 발생한다는 이전 연구를[8] 참고하여 여유를 두고 3분으로 설정하였다. 통증 레이블은 수술 중에는 평균 심박수 90 bpm을 초과하거나 안정 상태 대비 수축기혈압 변화 15mmHg를 초과하는 경우 '통증 있음' 으로, 이 외를 '통증 없음'으로 하였다. 수술 전후는 NRS > 0을 '통증 있음', NRS = 0을 '통증 없음' 으로 하였다.

통증평가에는 이전 연구에서 제안된 지표 및 추가 개발된 지표가 사용되었다. 이전 연구 지표는 광용적맥파 파형 특징을 반영하는 지표로 총 58개이다. 추가 개발된

표 1. 수술 중 및 수술 후 통증 레이블 결과

Type	Analysis interval	Label	
		No-pain (samples)	Pain (samples)
Intra-operative pain*	Before intubation	242	0
	Before incision	242	0
	After intubation	130	112
	After incision	122	120
Post-operative pain**	Before surgery	242	0
	In recovery room	0	242

*Intra-operative pain labeled by clinical criteria as 'Pain' if heart rate > 90 bpm or Δsystolic blood pressure > 15 mmHg, otherwise as 'no-pain'

**Post-operative pain was labeled as 'no-pain' if the NRS was 0 and 'pain' if it exceeded 0.

지표는 박동간격 중앙을 기준으로 좌측 또는 우측 파형의 면적, 길이와 길이 차이, 면적차이에 대한 6개의 기본 지표와 박동간격 및 진폭으로 정규화 된 7개 정규화 지표로 총 12개이다. 개발 및 추가된 70개 지표는 분석구간 당 하나의 값을 가지도록 최소, 최대, 중앙값을 취해 대표값으로 사용하였다. 결과적으로 210개(= 70개 × 3종류) 지표가 사용되었다.

지표 발굴을 위해 모든 지표를 사용한 분류 모델에서 어떤 지표가 주요한 역할을 하였는지 확인하였다. 이를 위해 특징(feature)기반 인공지능 모델인 XGBoost기반 분류기를 사용하였고[10] 지표의 중요도를 평가하는 기법인 SHAP value를 계산하였다[11]. 그림과 같이 210개 지표를 입력데이터로 사용하여 입력 데이터 랜덤 샘플링을 통한 모델 학습을 수행하였다. 이 때 지표 별 SHAP value를 계산하여 지표 별 기여도 순위를 구하였다. 이 과정은 100회 반복되었으며 최종적으로 100회 반복에 따른 평균 기여도 순위를 통해 주요 지표를 선정 하였다.

상위 지표는 평균 순위 1위 지표에 대한 순위 차이로 선정되었으며 1위 지표와의 순위 차이가 2순위 이내인 경우 주요 지표로 선정하였다. 주요 지표는 수술 중과 수술 전후에서 각각 선정 되었다. 이 후 독립 t-검정을 통해 주요 지표들의 통증 유무에 따른 변화를 관찰 하였다.

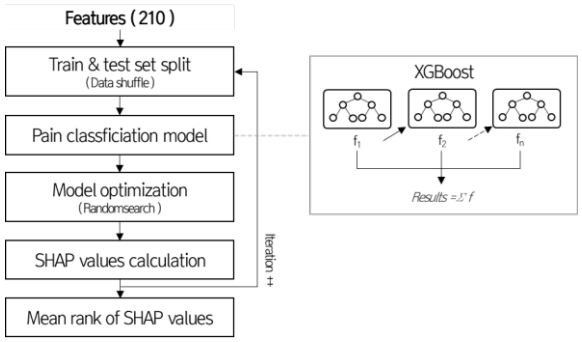


그림 1. 평균 순위 계산 과정

전처리 및 극점 검출에는 Matlab 2022b (Mathworks, Inc., USA)가 사용되었고, 모델은 Anaconda 환경에서 Python 3.9 (Python Software Foundation) 및 Tensorflow 2.0을 사용하여 구현되었다.

3. Results & Discussions

모든 지표(210개)를 사용한 통증 분류 결과 수술 중, 수술 전후 통증 평가 성능은 각각 0.88 AUC, 0.98 AUC로 나타났으며 주요 지표는 표 2와 같았다. 최종적으로는 상위 2개 수술 중 통증 평가 지표와 상위 2개 수술 후 통증 평가지표가 통증분류에 우수한 지표로 선정되었다. 통증 유무에 따른 우수 지표의 t-검정 결과, 수술 통증 발생 시 파형의 왜도인 min-P_{skew}의 유의한 증가($p < 0.001$), 정규화된 파형너비인 min-PW_{50}/PPI_{onset}의 유의한 감소($p < 0.001$)가 관찰 되었다 (그림 2(a), 그림 2(b)). 수술 후 통증 발생의 경우에는 파형 면적인 min-A_{sys}의 유의한 감소($p < 0.001$), 정규화된 진폭변동성인 min-ACV_{onset}/ACA_{onset}의 유의한 증가($p < 0.001$)가 관찰 되었다 (그림 2(c), 그림 2(d)).

표 2. 수술 중 및 수술 후 TOP3 지표 및 평균 SHAP 순위

TOP	Intraoperative		Post operative	
	Feature	Rank	Feature	Rrank
1	min-P_{skew}	1.95	min-A_{sys}	1.40
2	max-PW_{50}/PPI_{onset}	2.00	max-ACV_{onset}/ACA_{onset}	3.12
3	min-ACV_{bl}/ACA_{onset}	4.57	max-PV_{onset}	6.00

P_{skew}: Skewness of pulse beat, PW_{50}: Divide the pulse beat interval by 50% width, PPI_{onset}: Pulse with at 50% of maximum amplitude, ACV_{bl}: Amplitude from baseline, ACV_{onset}: Variation of onset peak, ACA_{onset}: Amplitude variation between adjacent onset peak, Asys: Area of pulse systolic, PV_{onset}: Amplitude variation

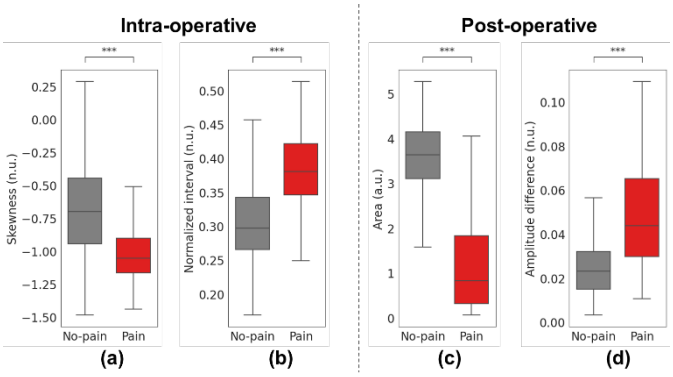


그림 2. 수술 중 및 수술 후 통증 평가 상위 지표 통계분석 결과 및 boxplot: (a) min-P_{skew}, (b) max-PW_{50}/PPI_{onset}, (c) min-A_{sys}, (d) max-ACV_{onset}/ACA_{onset} , $^{***}p < 0.001$

4. Conclusions

이 연구 결과는 광용적맥파를 사용하여 머신러닝 기반으로 통증을 평가할 때 수술 중 통증 평가와 수술 후 통증 평가에 각기 다른 지표가 주요하게 사용될 수 있음을 시사한다. 이 연구를 통해 탐색된 통증지표 들은 임상적 통증 평가 기준과 비교하였을 때 통증 발생에 따라 모두 유의미한 변화를 보였으며 향후 수술중, 수술후 모두 적용가능한 통합 모델 개발에 활용될 것으로 기대된다.

5. Acknowledgements

이 연구는 이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행하였음. (No. RS-2022-00141473).

6.참고 문헌

[1] H. Breivik, et al. "Assessment of pain." *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 101, No. 1, pp.17-24, 2008.

[2] M. Struys, et al. "Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol–remifentanil infusion." *British journal of anaesthesia* ,Vol. 99, No. 3, pp. 359-367, 2007.

[3] C. T. Hartrick, et al. "The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure?" *Pain Practice*, Vol. 3, No. 4, pp. 310-316, 2003.

[4] M, Höfle, et al. "You can see pain in the eye: pupillometry as an index of pain intensity under different luminance conditions." *International journal of psychophysiology*, Vol. 70, No. 3, pp.171-175, 2008.

[5] C. K. Sun, et al. "Association of age with accuracy of surgical pleth index to predict major postoperative pain." *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 124, No. 2, pp.18-19, 2020.

[6] H. S. Seok, et al. "Postoperative pain assessment model based on pulse contour characteristics analysis.", *IEEE jornal of biomedical and health informatics*, Vol. 23, No.6, pp. 2317-2324, 2019.

[7] Y. L. Yang, et al. "Postoperative pain assessment indices based on Photoplethysmography Waveform Analysis.", *Frontiers in Physiology*, Vol. 9, No. 1199, 2018.

[8] K. Hargreaves, et al. "A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia.", *Pain*, Vol. 32, No.1, pp. 77-88, 1988.

Wearable Health Monitoring Devices using ECG, PPG, and PCG Measurement

Ari Kurniawan Saputra[1], Muhammad Adnan Pramudito[1], Iga Narendra Pramawijaya[1], Jung Rae Hyun[2], Jo Min Gyu[2], Lee Dong Hyuk[2], Lee Hyo Jin[2], Ki Moo Lim[12*]
Department of IT Convergence Engineering[1], Kumoh National Institute of Technology, Korea
Department of Medical IT Convergence Engineering[2], Kumoh National Institute of Technology, Korea
[*]kmlim@kumoh.ac.kr

Abstract

This paper discusses the development of a wearable device that can acquire electrocardiogram (ECG), photoplethysmography (PPG), and heart sound signal simultaneously for monitoring vital signs and estimating blood pressure and arrhythmia detection. The device utilizes a Seeed Studio XIAO nRF52840 microcontroller and signal conditioning modules, including the Gravity Analog Heart Rate Monitor Sensor for ECG, OSTSen-30102 pulse oximetry and heart-rate monitoring module for PPG, and Electret Microphone Amplifier - MAX4466 with Adjustable Gain for PCG. The device's testing results show that it can effectively measure ECG, PPG, and PCG signals and display clear output graphs. However, further testing is required to assess the device's dependability and address any noise that may occur during active use. The wearable technology presented in this paper could potentially aid in monitoring and managing an individual's vital signs for circulatory, hypertensive, and heart diseases.

1. Introduction

Mortality due to circulatory system diseases has been steadily increasing over the years, especially after the age of 70. The mortality rate due to circulatory system diseases in 2020 increased by 3.2% compared to 2019, and the mortality rate for men and women increased by 3.1% and 3.3%, respectively [1]. Monitoring and managing the individual's vital signs is basic prevention to measuring circulatory, hypertensive, and heart diseases.

Although various wearable devices for measuring and monitoring bio-signals have been proposed in various types and forms, Accuracy is due to individual user differences and product size limitations due to the inclusion of various modules [2]. Currently, proposed bio signal-based blood pressure estimating devices can be corrected by periodically inputting the blood pressure value measured through a blood pressure monitor to accurately estimate blood pressure, but it is somewhat complicated for elderly users to use and is difficult to use due to the user's personal characteristics accuracy correction algorithm considering the measurement environment is required [3]. To solve the above-mentioned problems, we are trying to develop a wearable device capable of acquiring electrocardiogram, photoplethysmography, and heart sound signal. This research is preliminary in developing wearable heart vital signs monitoring to estimate blood pressure and arrhythmia detection.

2. Methods

Wearable Health Monitoring Devices are intended to measure ECG, PPG, and PCG biosignals simultaneously. To obtain a decent signal, each signal is first processed using a signal conditioning module that is specific to its type. Then, these modules send signals to the Seeed Studio XIAO nRF52840 microcontroller, which can then send them via Bluetooth to a computer/smartphone or directly to local memory/MicroSD. Detailed system diagrams can be seen in Figure 1.

Microcontrollers and signal conditioning modules with small and light dimensions are used in the design of wearable devices to be appropriate for compact and lightweight applications. These modules are arranged and assembled in 55 x 50 x 12 mm cases, whose components are depicted in Figure 2. The following modules were utilized in the device for this study:

Microcontroller module

The Seeed Studio XIAO nRF52840 is used because it's a compact development board based on the Nordic Semiconductor nRF52840 system-on-chip, which supports a range of protocols, including Bluetooth Low Energy (BLE), Thread, Zigbee, and 802.15.4. It also supports CircuitPython and is compatible with the Arduino ecosystem, making it a versatile choice for building connected devices and Internet of Things (IoT) applications.

ECG module:

Gravity Analog Heart Rate Monitor Sensor works by detecting the electrical signals generated by the heart, amplifying and filtering them, and outputting them as an analog voltage that an Arduino or other microcontroller can read. This sensor is a reliable, accurate, and easy-to-use module suitable for various applications.

PPG Module:

The OSTSen-30102 pulse oximetry and heart-rate monitoring module has a high-sensitivity photodiode and an LED that emits light at two different wavelengths, the module communicates with a microcontroller using a serial interface. With its Accuracy and reliability, the OSTSen-30102 is capable for use in fitness monitoring, medical devices, and biofeedback systems, making it a popular choice in building wearable health monitoring devices and other devices.

PCG amplifier module:

The Electret Microphone Amplifier - MAX4466 with Adjustable Gain is a module that amplifies audio signals from electret microphones. Its features provide low noise and low distortion for high-quality audio applications. The module includes an adjustable gain control that allows for fine-tuning of the amplification level to match the application's specific needs, and it can provide a gain of up to 125x..

Three ECG electrodes, one PCG sensor, and one PPG sensor are installed for device testing; Figure 3 shows their installation.

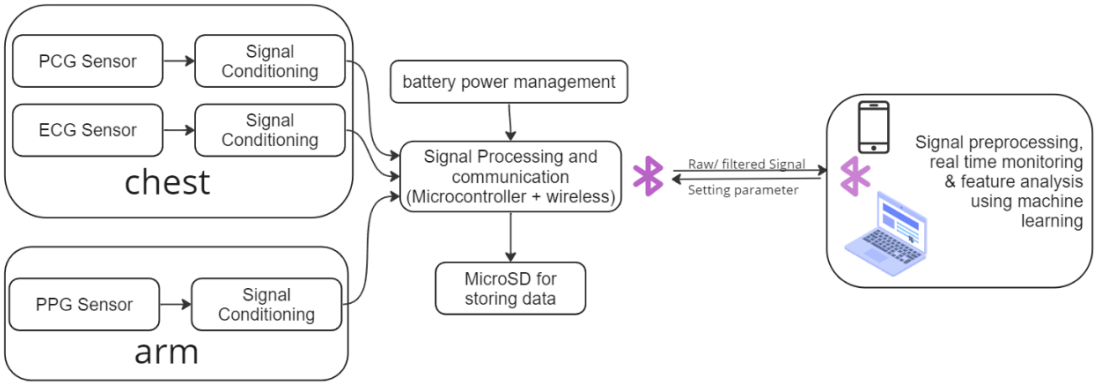


Figure 1. System diagrams of wearable health monitoring devices

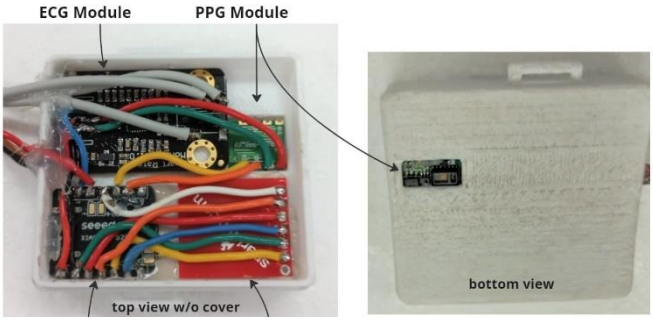


Figure 2. Part arrangement in the box

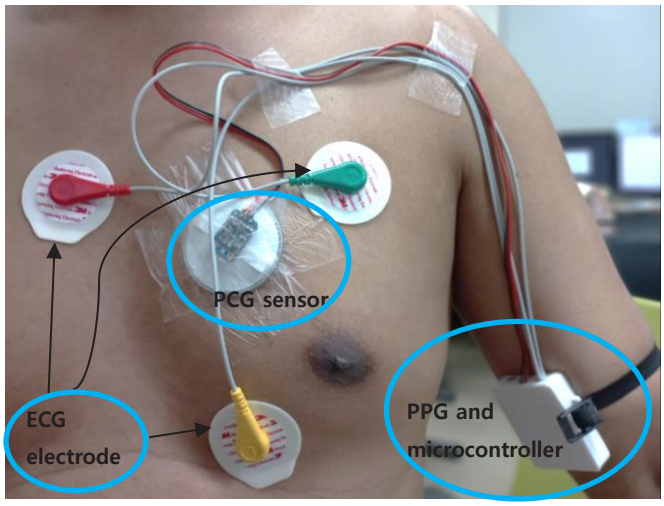


Figure 3. Device and sensors installation

3. Results

Figure 4 displays the outcomes of testing wearable technology for measuring ECG, PPG, and PCG signals. These findings demonstrate the device's excellent output graph, which clearly displays the PQRST wave in the ECG signal, the systolic peak and diastolic in the PPG signal, and the S1 and S2 beats in the PCG signal. It will be possible to complete the machine learning stage of the process of estimating blood pressure and identifying arrhythmias with a reasonably clear signal. In this development, additional testing is still required to determine the device's dependability and how to handle noise that occurs when the user is active.

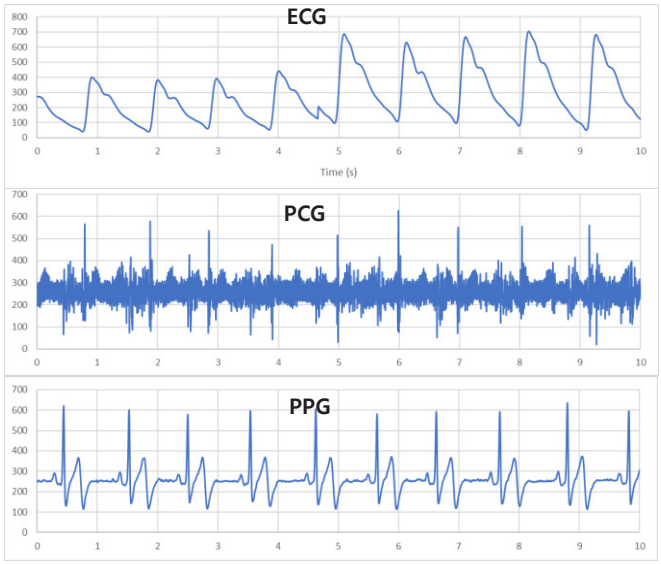


Figure 4. Result of measurement using wearable device

4. Acknowledgements

This research was partially supported by the Ministry of Food and Drug Safety (22213MFDS3922), the NRF (National Research Foundation of Korea) under the Basic Science Research Program (2022R1A2C2006326), and the MSIT (Ministry of Science and ICT), Korea, under the Grand Information Technology Research Center support program (IITP-2022-2020-0-01612) supervised by the IITP (Institute for Information & communications Technology Planning & Evaluation).

5. References

[1] Statistics Korea, "Causes of Death Statistics in 2020," p. 56, 2021.

[2] D. Marzorati, D. Bovio, C. Salito, L. Mainardi, and P. Cerveri, "Chest Wearable Apparatus for Cuffless Continuous Blood Pressure Measurements Based on PPG and PCG Signals," *IEEE Access*, vol. 8, no. 1, pp. 55424–55437, 2020.

[3] J. Lin *et al.*, "Wearable sensors and devices for real-time cardiovascular disease monitoring," *Cell Reports Phys. Sci.*, vol. 2, no. 8, p. 100541, 2021.

P-073

연속 심음 및 맥파 데이터 저장을 위한 데이터 업로드 방식에 따른 웹 서버 부하 평가

김도훈[1], 이상원[1], 김동희[1], 나강오[2], 박희준[2], 김민석[3], 박가영[3], 웨이춴[2,3*]
계명대학교 공과대학 컴퓨터공학과[1]
계명대학교 공과대학 의용공학과[2]
주식회사 클레어오디언스[3]

Using Difference Data Upload Methods to Evaluate Web Server Load for Continuous Heart Sounds and Pulse Wave Data Storage

Dohun Kim[1], Sangwon Lee[1], Dong Hui Kim[1], Gang Oh Na[2], Hee-Jun Park[2], Min Seok Kim[3], Ga Young Park[3], Qun Wei[2, 3*],
College of Engineering, Department of Computer Engineering, Keimyung University, Korea
College of Engineering, Department of Biomedical Engineering, Keimyung University, Korea
Clairaudience Co., Ltd.
*weiqun@kmu.ac.kr

Abstract

Last decade, as the average age of pregnant women increased, maternity and fetal disease incidence rates highly increased during pregnancy. Therefore, monitoring heart sounds and pulse wave is the most popular way to observe maternal and fetal health status. However, the heart sounds and pulse waves are continuous signals that give a high load to the web server when the data is uploaded continuously. In this study, two kinds of data upload methods with two different storage algorithms were used to evaluate the web server load during continuous data upload. The data package size was designed as measured heart sounds and pulse waves and uploaded to the developed web server by each upload method 1000 times. The data upload and response time were measured to evaluate the web server load. The evaluation results show that uploading and storing data file with non-encoding is highly efficient in data upload and make the web server more stable.

1. 연구 배경

최근 산모의 평균 출산 연령이 높아지며 산모가 고혈압과 당뇨 등 기저질환을 가지는 경우가 많아졌으며 이는 산모와 태아의 건강이 좋지 않다는 것을 의미한다.

이러한 배경아래 산모의 심음(heart sound)과 맥파(pulse)를 연속으로 측정하여 산모와 태아의 건강을 모니터링하는 제품이 출시되고 있다. 이러한 제품은 심음과 맥파 연속 측정 데이터를 통해 태아와 산모의 건강상태를 모니터링하고 측정된 데이터는 이후 인공지능의 딥러닝 모델의 학습 데이터 등으로 사용될 것이며 중요한 자료로써 웹 서버에 업로드 되어 저장된다.

그러나 장시간 측정된 음성 데이터는 많은 정보를 담고 있으며 용량이 수 메가바이트에서 수백 메가바이트로 되어 파일의 용량이 비대해 진다. 또한 추후 인공지능 모델 교육을 위한 자료 참조나 사용자가 늘어남에 따라 데이터의 양과 데이터의 사용량이 많아지며 이에 웹 서버의 부하가 크게 증가하게 된다.

본 논문에서는 위의 문제를 해결하기 위해 개발된 기기들의 측정 데이터를 저장하기 위한 방식으로 웹 서버의 업로드 방식을 encoding의 유무와 Base64등의 encoding 종류와 저장매체로 File이나 DataBase 등 여러가지로 변화시켜가며 서버 부하를 측정하고, 그 결과를 분석하여 가장 효율적인 업로드 방식을 도출하고자 한다.

이를 통해 서비스의 안전성을 올리고 서비스의 성능을 개선하며, 이후 추가적인 개발을 할 때 쉽게 데이터를 이용할 수 있는 방안을 모색하고자 한다.

2.연구 방법

데이터를 전송하는 방식으로는 일반적으로 많이 쓰이는 Base64로 File을 encoding하여 Http 통신 중 Multi part에서 plain/text 형태로 전달하는 방식과 application/octet-stream 형태로 File 그 자체를 전달하는 방식 두 가지를 채택했다.

전송한 데이터를 서버에서 처리하여 저장하는 방식으로는 문자열로 처리하여 DB에 저장하는 방식과 전달받은 Byte Stream을 File로 저장하는 방식 두 가지를 채택했다.

전송 방식으로 채택된 두 가지 방식에 각각 두 가지의 저장방식을 사용하여 네 가지 연구 방법을 다음과 같이 구현했다.

그림 1과 같이 두가지 통신 방식 및 두가지 저장 방식으로 구성한 서버 부하 평가 방법이다.

a 는 Base64로 전송한 후 Data Base에 저장
b 는 Base64로 전송한 후 File로 저장
c 는 File을 전송한 후 Data Base에 저장
d 는 File을 전송한 후 File로 저장

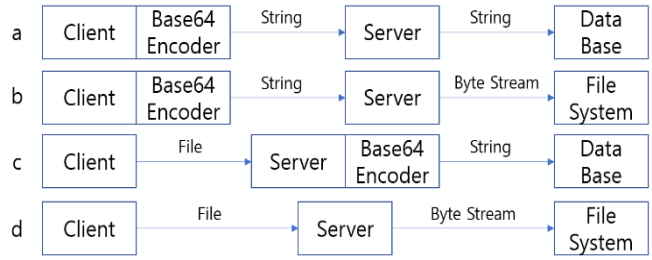


그림 1. 제안된 네가지 연구 방법

Client와 Server는 100Mbps의 네트워크 환경으로 연결되어 있으며 Http를 이용하여 전송 및 요청을 보낸다. Client는 Apache JMeter를 이용하여 동시에 4개의 전송 및 요청을 시행하여 실험을 진행했다. Server는 MariaDB와 SpringBoot를 이용하여 Client의 요청을 처리한다.

또한 본 논문에서 실험 기기로 사용하는 스마트 청진기의 측정 결과 데이터는 심음과 맥파 데이터를 포함 1Mbyte를 넘지 않도록 설계되어 있어 스마트 청진기의 Data Set에 심음과 맥파 데이터 부분에 무작위 Bit를 넣어 Data 용량이 총 1Mbyte가 되도록 만들어 사용했다.

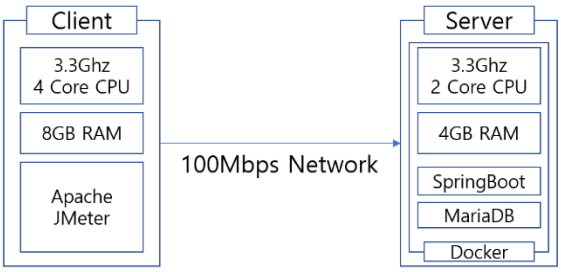
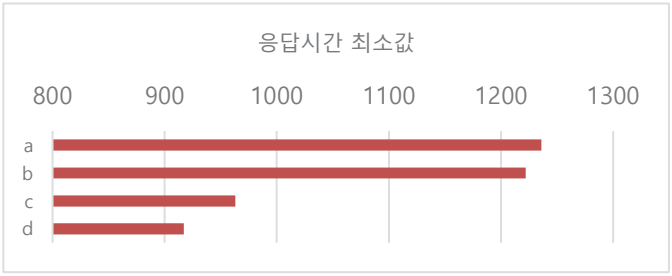


그림 2. 구현된 시스템의 측정 환경

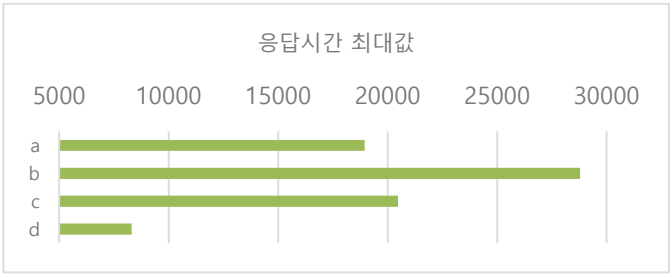
이러한 환경에서 4가지 방식 모두 1000건의 테스트 케이스를 만들어 전송과 저장을 시행한 후 전송에 걸린 시간과 전송 이후 Server에서 저장을 완료한 후 응답까지 걸린 시간을 측정했다.

3. 연구 결과

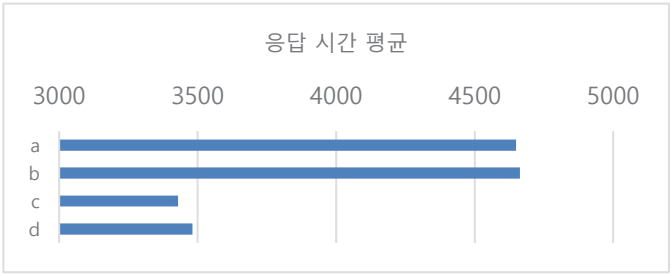
그림 3는 구현된 네 가지 평가 시스템의 실험 결과이다. 그림 3(a)는 최소 응답 시간 결과이다. 제안한 파일을 전송한 뒤 바로 파일로 저장하는 방식(d)는 가장 빠른 응답 속도를 보여주며, base64로 데이터 encoding을 한 후에 데이터 업로드 및 저장하는 방식(a, b)보다 두배 정도 빠른 것을 확인할 수 있다. 그림 3(b)는 최대 응답시간 결과이다. base64로 데이터 encoding을 한 후에 파일로 저장하는 방식이 가장 느린 것이 확인되고, 앞에 최소 응답 시간에서 최고 성능 보여준 방식(d)보다 여섯 배 정도 시간이 더 걸린 것을 확인할 수 있다. 최소 응답 시간에서 낮은 응답시간을 보여주었던 방식(c)는 서버 부하가 심할 때 응답 시간이 급격하게 증가한다는 것을 최대 응답 시간 측정 결과에서 알 수 있다. 그림 3(c)는 전체 평가과정에서 평균 응답 시간이다. 평균적으로는 데이터는 파일로 업로드한 후 Database에 저장하는 방식(c)가 가장 좋은 성능을 보여주었다. 최소 응답 시간 결과와 같이 데이터는 encoding 하지 않고 바로 서버에 전송하는 방식은 모두 base64 통해 encoding 한 후 업로드 하는 방식보다 훨씬 빠른 응답 속도 보여주면서 서버에 가해지는 부하 량이 적은 것을 확인할 수 있다.



(a)



(b)



(c)

그림 3. 업로드 및 응답 시간 평가결과 그래프, (a) 최소 응답시간, (b) 최대 응답시간, (c) 평균 응답 시간.

4. 연구 결론

본 연구로 심음 및 맥파 측정 데이터를 전송 및 저장을 위한 데이터 업로드 과정에서 웹 서버 부하 평가 진행하였다. 데이터 업로드 과정에서 encoding 및 비 encoding 두가지 방식과 데이터를 전송한 후 Database 저장 및 파일 저장 두가지 방식 모두 적용하여, 웹서버 로드 상태 평가를 진행하였다. 평가 결과에 따라 encoding을 하지 않고 직접 데이터 업로드 및 파일 저장하는 방식은 서버의 성능이나 부하 상태에 관계없이 뛰어나며 꾸준히 일정한 성능을 보여주며, 제일 효율적인, 안정적인 서버 환경을 구현할 수 있다고 확인되었다.

현재 가장 효율적인 방식을 사용하여 서버 환경을 구현한 뒤 보다 대규모의 서버 부하 시험을 거쳐 어떠한 문제가 발생할 수 있는지를 파악하기 위한 연구를 진행 중에 있으며 추후 발생한 문제에 대한 원인 파악 및 문제 예방을 위한 연구가 진행될 예정에 있다.

5.참고 문헌

[1] 황인아. "공공기관의 웹 통합 관리 전략 및 시스템 사례 분석." 인터넷정보학회논문지 6.6 (2005): 35-44.

복수 섬광체로 이루어진 양전자 단층촬영 검출기의 에너지 추정 기법

Energy estimation method in positron emission tomography detectors composed of multiple scintillators

Hyeong Seok Shim[1,2,3] Min Jeong Cho[1,2,3] and Jae Sung Lee[1,2,3,4]

[1]Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Seoul, Korea
[2]Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University Graduate School, Korea
[3]Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
[4]Brightonix Imaging Inc., Seoul, Korea

Abstract

In this study, we proposed a technique for estimating energy in detectors composed of multiple scintillators. We mixed waveforms from two detectors, each containing BGO, GAGG, or LGSO scintillators, and trained a model using artificial neural networks to distinguish the energy of each waveform. We compared the accuracy of using amplitude and integration values as labels for energy estimation, using R^2 values as a metric. When mixing waveforms from BGO and GAGG detectors, the R^2 values were (0.88, 0.99) for amplitude-based training and (0.95, 0.99) for integration-based training. When mixing waveforms from BGO and LGSO detectors, the R^2 values were (0.94, 0.99) for amplitude-based training and (0.99, 0.99) for integration-based training. When mixing waveforms from GAGG and LGSO detectors, the R^2 values were (0.99, 0.98) for amplitude-based training and (0.99, 0.98) for integration-based training. By using this method, we can estimate energy in radiation detectors that combine scintillators with different properties, such as phoswich detectors and meta-scintillators.

1. Introduction

PET (Positron Emission Tomography) system is a medical imaging device that detects radiation emitted from inside the patient's body by injecting a radioactive isotope. The radiation detector in the PET system is an indirect detector that uses a scintillator and a photo-sensor. Various forms of scintillator structures have been proposed to improve the image quality of PET systems, and among them are configurations that utilize multiple scintillators. Examples include phoswich detectors that measure depth-of-interaction to improve spatial resolution by improving parallax error, meta-scintillators that alternately attach fast but low-density scintillators and dense but slow scintillators at 100 μm order intervals to simultaneously obtain the advantages of both, and others [1-3].

Due to the nature of radiation detectors, the energy of the radiation to be detected is predetermined, and any other energy is not considered a valid event. Therefore, it is necessary to measure the energy of radiation in the detector. If a single type of scintillator is used, the number of photons generated from the scintillator is linear with the energy of the interacted radiation, and the amplitude or integration value of the signal output from the photosensor that measures the number of photons is also linear with the radiation energy. However, the linear coefficient is unique for each scintillator. Therefore, when using multiple scintillators, measuring the number of photons generated from the scintillators does not provide information about the energy, as the linear coefficients for each scintillator are different. In the case of a phoswich detector, depth-of-interaction is determined by using two scintillators with different decay times [1-2]. The waveform differs depending on which scintillator the interaction occurred in, and various methods utilizing pulse shape discrimination have been proposed to determine which scintillator interacted. However, if scattering occurs and both scintillators deposited some energy simultaneously, resulting in mixed waveforms, they are rejected. In the case of a meta-scintillator, two scintillators are alternately used at 100 um intervals, so ionization trajectories are longer than the width of a single scintillator, resulting in a much higher incidence of mixed waveforms for each gamma ray events [3]. A method for properly estimating energy in a meta-scintillator has not yet been proposed.

In this study we proposed a method for estimating energy in a detector using multiple scintillators. We combined two scintillation pulses among three scintillators: BGO, LGSO, and GAGG, and estimated the energy of each scintillation pulse by using an artificial neural network. This method allows for the measurement of energy in events where scattering occurs in a phoswich detector, without rejecting them. Additionally, it enables energy measurement in a meta-scintillator, providing validation for 511keV.

2. Materials and Methods

Three scintillators we used, BGO, LGSO, and GAGG, were all 3 mm × 3 mm × 20 mm pitch, polished and wrapped with ESR reflectors. All data were acquired using 3.72 mm × 3.72 mm SiPM (AFBR-S4N44C013; Broadcom, USA), and the overvoltage was kept constant at 3V. The circuit diagram is shown in Figure 1.

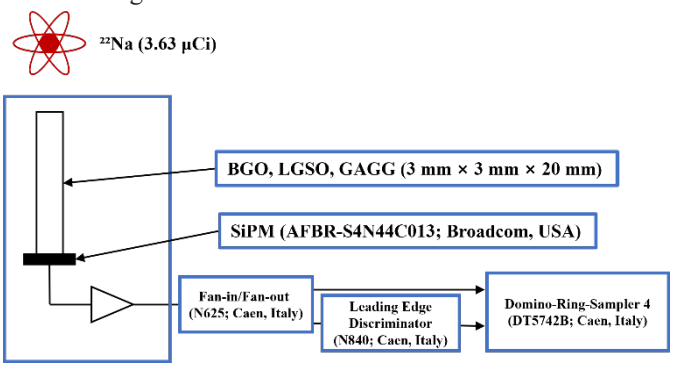


Figure 1

All data were 1 μs long and obtained with 1GHz sampling rate. To align the starting points, correct the time-walks of the

pulses from each scintillator, all pulses were converted to a 1200 × 1 vector. Out of the data obtained using each scintillator, 5000 samples were used, with 4000 samples used for training and 1000 samples used for validation. After extracting labels for each energy of the two pulses, a network was trained with a 1200 by 1 vector as input, which is the combined signal of the two pulses, and a 2 by 1 vector as output, which represents the energy labels of the two pulses. The performance of the energy labels was compared using the integral value and the amplitude of the signal, respectively. The model of the artificial neural network used was a 1200-256-256-2 multi-layer perceptron with ReLU activation functions.

3. Results

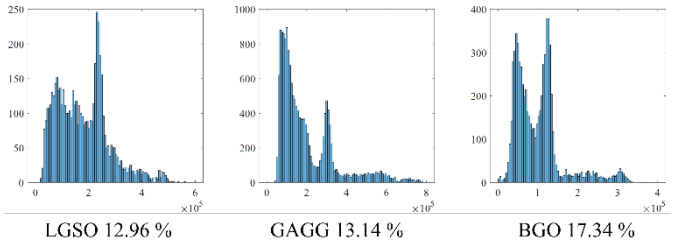


Figure 2. Energy histogram and energy resolution of each scintillator

Referring to Figure 2, the energy resolution for LGSO, GAGG, and BGO scintillators were 12.96%, 13.14%, and 17.34%, respectively.

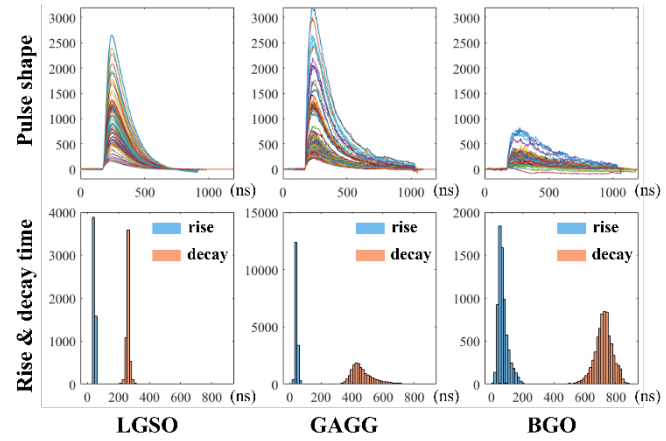


Figure 3. Pulse shape, rise time, and decay time of each scintillator.

As shown in Figure 3, LGSO pulses are all similar in shape, and the width of the histogram for the rise time and decay time of each pulse is narrow. GAGG pulses have a longer decay time than LGSO pulses and a wider width in the histogram. BGO, due to its relatively small light yield, has noisy pulses and a wider width in the histogram for the rise time and decay time.

Figure 4(a) shows the results for BGO and GAGG pulses. When trained with amplitude as the energy label, the R^2 values were 0.88 for BGO and 0.99 for GAGG. When trained with integral as the label, the R^2 values were 0.95 for BGO and 0.99 for GAGG. Figure 4(b) shows the results for BGO and LGSO pulses. When trained with amplitude as the energy label, the R^2 values were 0.94 for BGO and 0.99 for LGSO. When trained with integral as the label, the R^2 values were 0.99 for BGO and 0.99 for LGSO. Figure 4(c) shows the results for GAGG and LGSO pulses. When trained with amplitude as the energy label, the R^2 values were 0.99 for GAGG and 0.98 for LGSO. When trained with integral as the label, the R^2 values were 0.99 for GAGG and 0.98 for LGSO.

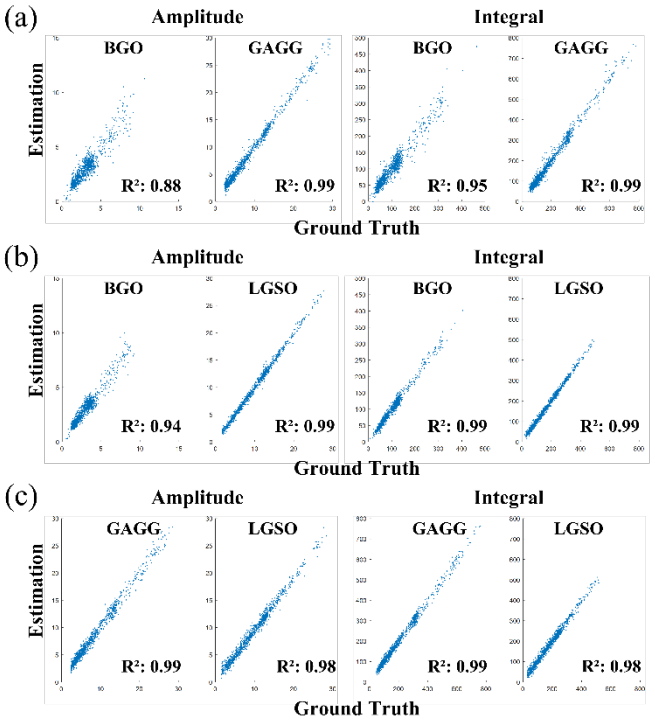


Figure 4 (a) Results with BGO and GAGG, (b) results with BGO and LGSO, (c) results with GAGG and LGSO

4. Discussion and Conclusion

In all cases, using the integral as the energy label resulted in higher R^2 values than using amplitude as the energy label. This is because integral is more robust to the effects of noise compared to amplitude. Integral values are larger than amplitude values, and when assuming that the noise is white Gaussian noise, integrating it results in zero. Due to the low light yield, BGO exhibits a large variance in both rise time and decay time, which hinders the estimation of energy. Therefore, if this method is applied to a meta-scintillator, GAGG or LGSO may be more suitable as dense scintillators.

In conclusion, we propose a method for estimating energy in detectors using multiple scintillators through this study. When using the integral as the energy label, the R2 value was found to be 0.95 or higher for any two combinations of LGSO, GAGG, and BGO. For future works, we will investigate whether the R2 values are high enough for combinations of fast scintillators such as EJ232, BaF2 and dense scintillators, and calculate the energy resolution when applied to a real meta-scintillator. Additionally, we will investigate whether we can recover scattering events in a phoswich detector.

4. Reference

[1] Gu, Z., et al. "A DOI detector with crystal scatter identification capability for high sensitivity and high spatial resolution PET imaging." *IEEE Trans Nucl Sci* 62.3 (2015): 740-747.

[2] Chang, Chen-Ming, Joshua W. Cates, and Craig S. Levin. "Time-over-threshold for pulse shape discrimination in a time-of-flight phoswich PET detector." *Phys. Med. Biol* 62.1 (2016): 258.

[3] Konstantinou, Georgios, et al. "Metascintillators for ultrafast gamma detectors: A review of current state and future perspectives." *IEEE trans. radiat. plasma med. sci.* 6.1 (2021): 5-15.

P-075

반구형 초음파 트랜스듀서 배열을 이용한 광음향 단층 영상 시스템을 통한 구조적, 기능적, 조영제 강화 종양 분석

김지웅[1], 이지혜[2], 최성욱[1], 이효리[2], Jinge Yang[1], 김원종[2*], 김철홍[1*]

포항공과대학교 전자전기공학과, IT융합공학과, 기계공학과[1], 포항공과대학교 화학과[2]

Structural, functional, contrast-enhanced tumor analysis with photoacoustic computed tomography (PACT) system using hemispherical ultrasound transducer array

Jiwoong Kim[1], Jihye Lee[2], Seongwook Choi[1], Hyori Lee[2], Jinge Yang[1], Wonjong Kim[2*], Chulhong Kim[1*]

[1]Department of Electrical Engineering, Convergence IT Engineering, Mechanical Engineering, and Medical Device Innovation Center, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Korea

[2]Department of Chemistry, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Korea

[*] chulhong@postech.edu, wjkim@postech.ac.kr

Abstract

Photoacoustic tomography (PAT) is an emerging biomedical imaging technique that combines wavelength dependent spectrometry from optics with depth-resolved information from acoustics. Taking these advantages, PAT can provide structural, functional and molecular biometric information with only a single modality, unlike conventional modalities (e.g., FL, X-ray CT, MRI, PET) that cannot obtain diverse types of diagnostic information. Herein, we developed a versatile PAT system for tumor imaging, which can identify angiogenesis, pharmacokinetic and characteristic of tumors. First, we visualized the formation and tortuosity increment of blood vessels around the tumor growth during 14 days after cell inoculations. In these 14 days period, we also quantified the change in oxygen saturation (SO2) of the whole tumor region and verified that the hypoxia in the core and maintained SO2 in the rim. Furthermore, we demonstrated that our versatile PAT system could visualize and quantify the material-dependent biodistribution and organ accumulation characteristics.

1. 연구 배경

암의 발생과 성장, 전이, 그리고 치료에 대한 반응을 이해하기 위해 종양 미세환경 (microenvironments)과 그 이질성 (heterogeniety)을 분석하는 것이 중요한 역할을 하며, 이를 위해서 전임상 암 연구 단계에서 구조, 생리적 기능, 분자 정보 등 암의 다중 변수 (multiparametric) 정보를 획득하는 것이 필요하다[1]. 하지만, 하나의 기능에 초점이 맞춰진 기존의 의료 영상 기술을 통해서 다중 변수 영상을 획득하는 데에는 높은 비용, 느린 작동 시간, 복잡한 시스템 구성, 서로 다른 영상 양식 (image modality) 간의 정합 (registration)의 어려움 등의 한계가 있다[2].

광음향 단층 영상 (photoacoustic computed tomography, PACT)은 광학 영상의 분광 (spectrometric) 특성과 초음파 영상의 깊이 분해능을 결합한 영상으로써, 하나의 영상 시스템을 통해서 구조적, 기능적, 분자적 정보를 동시에 획득할 수 있어 종양학 연구에 활용되고 있다. 광음향 단층 영상은 레이저 펄스가 생체 조직을 조영하여 발생하는 광음향 신호를 초음파 트랜스듀서로 획득하여 이미지를 재구성 (reconstruction) 하며, 광학 파장의 흡수 특성으로 인하여 조직 내 생화학적 구성 요소의 선택적 이미징이 가능해 비침습적으로 혈관 구조, 산소포화도 (oxygen saturation), 혈류량 및 물질의 체내 이동 등에 활용된다[3,4].

광음향 신호는 공간의 전 방향 (omnidirectionally)으로 발생하기 때문에 반구형 초음파 트랜스듀서 배열 (hemispherical US transducer array)를 통해 3차원 볼륨 영상을 동시에 획득하고, 다른 형태의 트랜스듀서를 사용한 영상에 비해서 높은 영상 품질과 등방성 (isotropic) 공간해상도, 고속 영상 획득 속도를 확보할 수 있다[5]. 본 연구에서는 반구형 초음파 트랜스듀서를 활용하여 고해상도, 고속 광음향 단층 영상 시스템을 개발하였고, 개발된 단일 시스템을 통해서 고성능 구조적, 기능적, 조영제 강화 (contrast-enhanced) 종양 분석을 수행하였다.

2. 연구 방법

실험에 사용한 광음향 단층 영상 시스템은 그림 1과 같이 파장 변환 OPO (optical parametric oscillator) 레이저 (PhotoSonus M-20, Ekspla, Inc, Lithuania), 반구형 초음파 트랜스듀서 배열 (Japan Probe, Inc. Japan), 데이터 수집 (data acquisition, DAQ) 시스템 (Vantage 256, Verasonics, Inc., USA)으로 구성되었다.

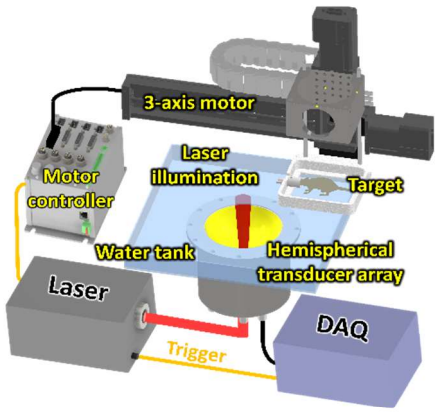


그림 1. 광음향 단층 영상 시스템 모식도

레이저 시스템을 통해서 타겟을 조사하면, 발생한 광음향 신호를 1024개의 요소 (element)로 구성된 반구형 초음파 트랜스듀서 배열이 신호를 획득하고, DAQ 시스템을 통해서 영상을 재구성한다. 소동물의 전신 영상 (whole-body

image)를 얻기 위해서 래스터 스캔 (raster scan)을 통해서 여러 위치의 3차원 볼륨 이미지를 얻고, 이를 스티칭 (stitching)하여 이미지를 생성하였다. 타겟이 되는 동물은 isoflurane으로 호흡 마취되어 3축 모터 (LSQ150A, Zaber, Inc., USA)에 고정되어 스캔되었고, 모든 동물 실험은 포항공과대학교 IACUC의 승인 및 가이드라인에 따라 수행되었다.

본 논문에서는 광음향 단층 영상 시스템을 이용해서 마우스에 배양된 human breast cancer (4T1) 종양을 대상으로 구조적, 기능적, 조영제 강화 영상 분석이 수행되었다. 먼저, 구조적 및 기능적 영상 분석을 위해서 마우스 모델에 유방암 세포를 주입하고, 14일간의 종양 성장 기간 동안 종양 주변의 혈관 밀도, 헤모글로빈 농도, 산소 포화도 수치의 변화를 분석하였다. 종양 영역 ROIs (regions-of-interest)를 지정하고, 영역 내부 픽셀을 기반으로 정량화 하였다. 산소 포화도의 계산에는 730, 756, 796, 866 nm의 파장을 사용하여 분광혼합분석 (spectral unmixing) 알고리즘을 통해 혈중 산화 헤모글로빈 농도를 계산하였다. 조영제 강화 영상 분석을 위해서 충분히 종양이 성장한 마우스 모델에 PBS (phosphate buffered saline), IR780, micelle구조에 load된 IR780을 IV-injection하였고, 0, 1, 3, 6, 12, 24시간 이후의 간과 종양의 신호를 변화를 비교하였다.

3. 연구 결과

종양 세포 주입 이후 14일간 성장기간 동안 종양 주변의 혈관 밀도와 헤모글로빈의 농도가 증가하는 것이 확인되었다 (그림 2).

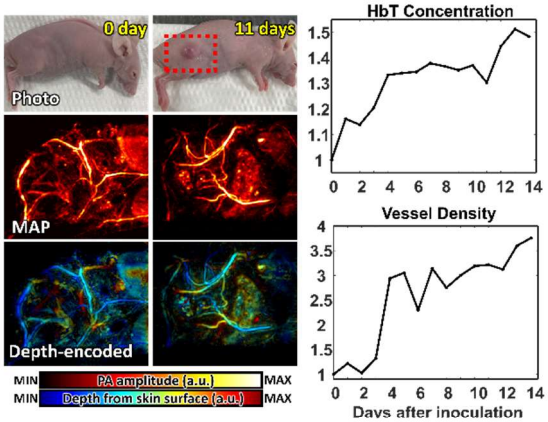


그림 2. 광음향 종양 혈관 구조 영상 및 분석

영상을 통해서 종양 세포 주입 직후에 비해서 새로운 혈관이 생성된 것을 확인할 수 있고, 이는 정량화된 데이터를 통해서도 확인할 수 있었다.

같은 14일간의 성장기간 동안 종양 영역 내의 산소포화도 분포 영상과 내부의 산소포화도 변화를 분석하였다 (그림 3).

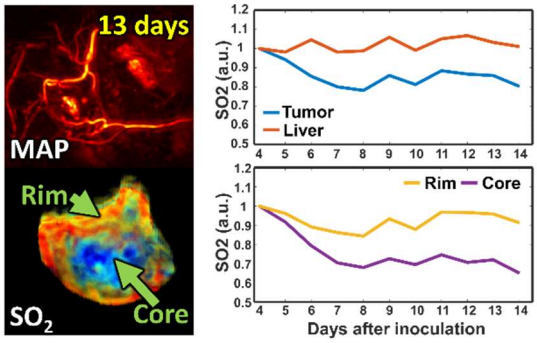


그림 3. 광음향 종양 산소포화도 분포 영상 및 분석

영상을 통해서 종양의 중심부 (core)와 주변부 (rim)에서 산소포화도 분포의 차이가 확인되었다. ROI 내 픽셀 기반으로 산소포화도를 정량화한 결과 종양의 형태가 나타나기 시작한 4일차 이후로 간과 종양의 주변부 (rim)에서는 산소포화도가 유지되었지만, 종양 중심부의 산소포화도는 40 % 정도 감소함이 확인되었다.

성장한 종양 배양 마우스 모델에 생체 분포 (biodistribution)이 다를 것으로 예상되는 세 가지 물질을

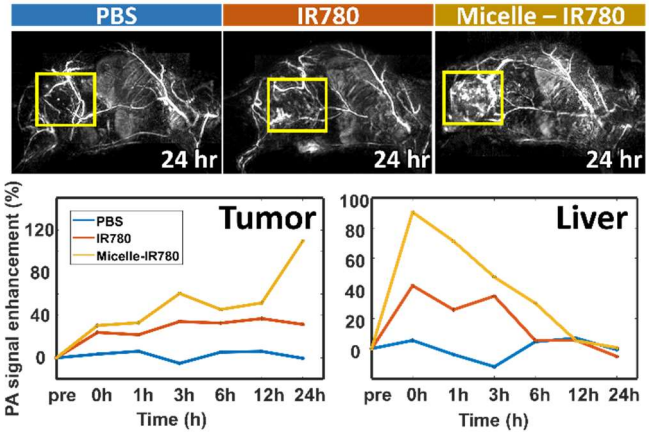


그림 4. 광음향 종양 조영제 강화 영상 및 분석

주입하여 암과 간 영역의 신호 변화를 비교하였다 (그림4).

작은 입자크기를 가지고 있는 dye인 IR780과 IR780을 micelle 구조로 만들어 종양 흡수 (uptake)를 높인 micelle-IR780을 주입하였을 때, micelle-IR780을 주입한 마우스 모델에서 종양영역의 신호가 더 크게 증가하였고, 이는 주입 24시간 이후까지 유지되는 것으로 종양에 accumulation되는 것을 시각화 및 정량화할 수 있었다. 이러한 biodistribution 분석 결과는 형광 ex-vivo 이미지를 통해서 검증되었다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation (NRF) of Korea 과제 (2023R1A2C3004880, 2020R1A6A1A03047902, 2021M3C1C3097624, 2020M3H2A1078045), BK21 Four program, Korea Medical Device Development Fund grant funded (9991007019, KMDF_PR_20200901_0008)의 지원을 받아 수행되었음.

5.참고 문헌

[1] Li, J et al. Spatial heterogeneity of oxygenation and haemodynamics in breast cancer resolved in vivo by conical multispectral optoacoustic mesoscopy. Light: Science & Applications 2020, 9 (1), 1-15.

[2] Curiel, L et al. Progress in multimodality imaging: truly simultaneous ultrasound and magnetic resonance imaging. IEEE transactions on medical imaging 2007, 26 (12), 1740-1746.

[3] Choi, W et al. Recent Advances in Contrast-Enhanced Photoacoustic Imaging: Overcoming the Physical and Practical Challenges. Chemical Reviews 2023.

[4] Kim, C et al. In vivo photoacoustic tomography of chemicals: high-resolution functional and molecular optical imaging at new depths. Chemical reviews 2010, 110 (5), 2756-2782.

[5] Choi, S et al. Deep Learning Enhances Multiparametric Dynamic Volumetric Photoacoustic Computed Tomography In Vivo (DL-PACT). Advanced Science 2022, 2202089.

P-076

망간 복합체를 이용한 간 특이적 MRI 조영제 개발

이슬람 MD 캄눌[1], 백아름[1], 양병우[2], 배강혜[3], 김주언[3], 안다빈[3], 남현지[3], 김승호[2], 장용민[1,2,3,4,5*]

경북대학교 의공학연구소[1]

경북대학교 의용생체공학과[2]

경북대학교 의과학과[3]

경북대학교 분자의학교실[4]

경북대학교병원 영상의학과[5]

Manganese (II) Complex of 1,4,7-Triazacyclononane-1,4,7- Triacetic Acid (NOTA) as a Hepatobiliary MRI Contrast Agent

Md. Kamrul Islam[1], Ah Rum Baek[1], Byeongwoo Yang[2], Kanghye Bae[3], Jueon Kim[3], Dabin Ahn[3], Hyunji Nam[3], Seungho Kim[2], Yongmin Chang[1,2,3,4,5*]

[1]*Institute of Biomedical Engineering Research, Kyungpook National University*

[2]*Department of Medical and Biological Engineering, Kyungpook National University*

[3]*Department of Medical Science, Kyungpook National University*

[4]*Department of Molecular Medicine, Kyungpook National University*

[5]*Department of Radiology, Kyungpook National University Hospital*

[*]mkislam2008@yahoo.com

Abstract

The current study aims to synthesize and evaluate a π-conjugated macrocyclic Mn^{2+} chelate, Mn-NOTA-NP, as an alternative to gadolinium-based contrast agents (GBCAs) for use as a liver-targeting MR imaging agent. Mn-NOTA-NP exhibits an r_1 relaxivity of 3.57 $mM^{-1}s^{-1}$ in water and 9.01 $mM^{-1}s^{-1}$ in saline containing human serum albumin at 3 T, significantly greater than the clinically utilized Mn^{2+}-based hepatobiliary drug, Mn-DPDP (1.50 $mM^{-1}s^{-1}$), and comparable with that of GBCAs. *In vivo* biodistribution and MRI enhancement patterns of Mn-NOTA-NP were similar to those of the Gd^{3+}-based hepatobiliary agent, Gd-DTPA-EOB. A 0.05 mmol/kg dose of Mn-NOTA-NP facilitated high-sensitivity tumor detection with tumor signal enhancement in a liver tumor model.

1. 연구 배경

Magnetic resonance imaging (MRI) is a non-invasive, powerful diagnostic technique. The injection of paramagnetic agents can often enhance the contrast of the resulting image. Despite their high T_1-weighted contrast, long-term gadolinium (Gd^{3+}) retention in the brain and bones and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) in patients with impaired kidney function have raised serious safety concerns regarding GBCAs.[1,2] Owing to these issues and the lack of non-gadolinium contrast agents (CAs) in clinical settings, feasible alternatives are required, and less toxic and bio-friendly manganese are receiving special attention. Although, until today, no direct relationship has been found between Mn and NSF, the potential neurotoxicity of free Mn ions remains a considerable safety concern. Herein, we report the design and synthesis of a novel Mn^{2+} complex based on a 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7- triacetic acid (NOTA) coordination cage comprising π-conjugated naphthalene (NP) moiety with high chelation stability for use as a hepatobiliary agent.

2.연구 방법

Unless otherwise stated, all reagents were purchased from commercial sources and used without further purification. Solvents were purified and dried using standard procedures. Deionized water was used for all experiments. *T_1 measurements were obtained on a 3 T MRI scanner (Architect, GE Healthcare, US) using an inversion recovery method with variable inversion times (TIs).* For the T_2 measurements, the Carr-Purcell-Meiboon-Gill (CPMG) pulse sequence was adapted for multiple spin-echo sizes. Subsequently, the relaxation times (T_1 and T_2) were image-processed to generate a relaxation time map. Finally, the relaxivities (r_1 and r_2) were measured as the inverse of the relaxation time per mM. Mn-NOTA-NP was prepared as 50 mM stock solutions and used at 0.05 mmol [Mn/kg]. MR images were obtained at 3.0 T (Magnetom Tim Trio, Siemens, Germany) using a homemade 6-channel rat body coil. The imaging parameters were as follows: T_1-weighted 2D turbo spin echo (TSE) for coronal images, TR/TE/flip angle = 450 ms/10 ms/120°, ETL = 3, matrix size = 134 × 192, FOV = 60 mm, slice thickness = 1 mm, number of averages = 6; for axial images, TR/TE/flip angle = 450 ms/9.3 ms/120°, ETL = 3, matrix size = 134 × 192, FOV = 60 mm, slice thickness = 1.3 mm, number of averages = 4; T_2-weighted TSE: TR/TE/flip angle = 1620 ms/37 ms/120°, matrix size = 256 × 256, FOV = 60 mm, slice thickness = 1 mm, number of averages = 4. All animal experiments were approved and performed following the Kyungpook National University Animal Care Committee (2022-0345) and the Korea Institute of Radiological and

Medical Sciences guidelines (2021-0077, approved on October 2021).

3. 연구 결과

The NOTA-NP ligand was synthesized by multiple-step reactions, starting with acenaphthylene-1,2-dione, and the synthetic pathway for Mn-NOTA-NP. Microanalysis and spectroscopic methods such as ^{1}H NMR,^{13}C NMR, HR-FAB-MS, ESI-MS and elemental analysis confirmed the formation of new compounds. Mn-NOTA-NP has an r_1 value of 3.57 mM^{-1} s^{-1}, which is 2, 2.3, and 2.4-fold higher than those of Mn-NOTA, Mn-EDTA, and Mn-DPDP, respectively (Table 1).[3]

Table 1. Lipophilicity and relaxivities of Mn-NOTA-NP, Mn-EDTA, Mn-DPDP, and Gd-DTPA-EOB in water and human serum albumin (HSA) at 3 T (297 K). [b]Data obtained from references 4.

Compound	Water	
	r_1 (mM^{-1} s^{-1})	r_2 (mM^{-1} s^{-1})
Mn-NOTA-NP	3.57 ± 0.20	18.08 ± 0.50
Mn-EDTA	1.79 ± 0.05	3.85 ± 0.05
Mn-DPDP [b]	1.50 ± 0.40	2.30 ± 0.60
Gd-DTPA-EOB [b]	4.30 ± 0.60	5.50 ± 0.60

The π-conjugated lipophilic naphthalene group facilitates albumin binding to Mn-NOTA-NP and slows the tumbling rate following complex macromolecular formation. Figure 1 indicates that Mn-NOTA-NP is more resistant to Zn^{2+} transmetalation than Mn-EDTA and Gd-DTPA, as evidenced b y its rapid dissociation.

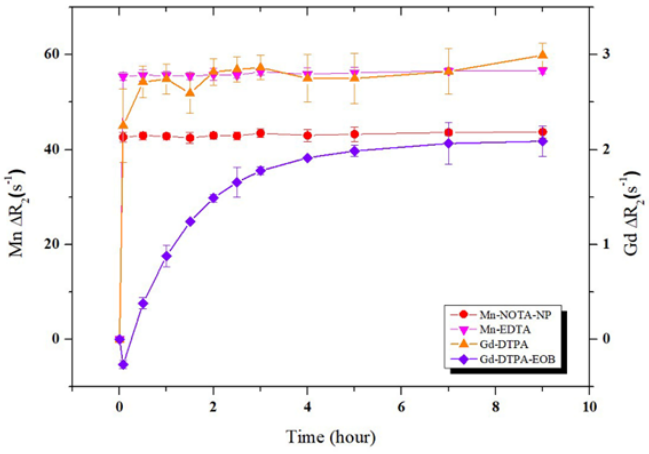


Figure 1. Transmetalation kinetics of 1 mM Mn-NOTA-NP (●), Mn-EDTA (▼), Gd-DTPA (▲), and Gd-DTPA-EOB (■) over 10 mM Zn^{2+} plotted by ΔR_2 as a function of time at 3 T and 293 K. Data are presented as n = 4 and mean ± SD (standard deviation).

T_1-weighted coronal images of the liver (Figure 2A) and kidneys (Figure 2B) were taken before injection, at 5, 10, 20, and 30 min, and 1 and 2 h after injection. Additionally, the signal strengths in the liver and kidneys were monitored, and the signal-to-noise ratio (SNR) was measured as a function of time to analyze the contrast enhancement patterns *in vivo* (Figures 2C, 2D).

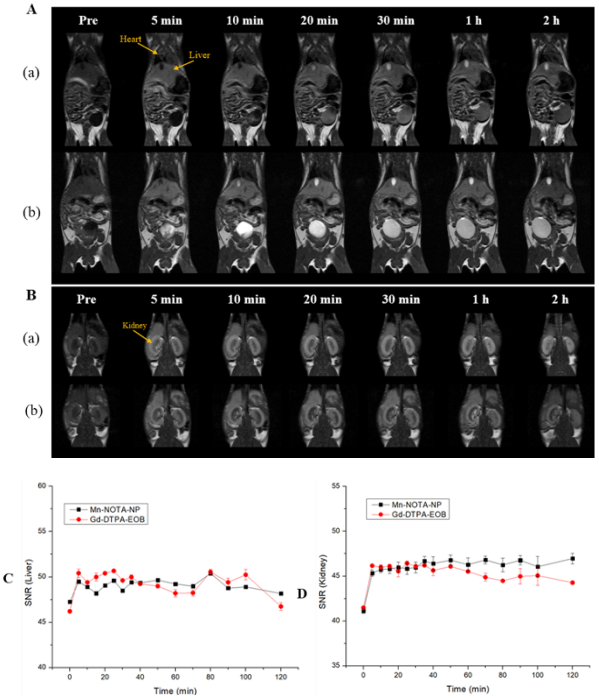


Figure 2. T_1-weighted images of Balb/c mice recorded at 3.0 T capturing the (A) liver and (B) kidneys obtained before injection (pre) and at 5, 10, 20, and 30 min and 1 and 2 h after tail vein injection of (a) Mn-NOTA-NP and (b) Gd-DTPA-EOB at a dose of 0.05 and 0.025 mmol/kg, respectively. The graphs depict the signal-to-noise ratio (SNR) profiles of Mn-NOTA-NP (■) and Gd-DTPA-EOB (●) in the (C) liver and (D) kidneys after injection. Data are presented as mean ± SD and n = 3.

Consequently, the *in vivo* biodistribution findings strongly imply that Mn-NOTA-NP is excreted via the hepatobiliary and renal pathways, similar to the liver-specific agent Gd-DTPA-EOB. CCK-8 assays were used to assess the cytotoxic effects of Mn-NOTA-NP on the RAW 264.7 cell line, indicating that Mn-NOTA-NP has negligible cytotoxicity at the amounts required for an optimal MRI signal. Finally, in a HepG2 orthotopic mouse model of human hepatocellular carcinoma (HCC), a 0.05 mmol/kg dose of Mn-NOTA-NP facilitated high-sensitivity tumor detection with tumor signal enhancement (Figure 3).

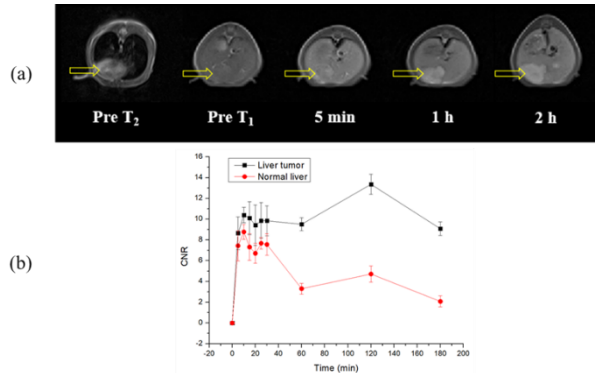


Figure 3. Axial T_2- and T_1-weighted MR images of HepG2 orthotopic mice (a) before injection and 5 min, 1 h, and 2 h post-injection of Mn-NOTA-NP (0.05 mmol/kg); yellow

arrows show the liver tumor lesions. (b) Difference of contrast-to-noise ratio (CNR) between liver tumor tissue (■) and normal liver parenchyma (●) as a function of time.

In this study, we developed a new macrocyclic Mn^{2+} complex comprising a π-conjugated naphthalene group and a NOTA-chelating ligand and evaluated its diagnostic potential as hepatobiliary MRI CAs. Therefore, Mn-NOTA-NP can be an excellent alternative to Gd^{3+}-based hepatobiliary agents because it exhibits optimal properties as a liver-specific MRI agent.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (RS-2023-00207902)

5.참고 문헌

[1] Grobner, T. "Gadolinium a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?" *Nephrol. Dial. Transplant.* **2006**, Vol 21, p. 1104–1108.

[2] Kanal, E. Tweedle, M. F. "Residual or Retained Gadolinium: Practical Implications for Radiologists and Our Patients." *Radiology,* **2015**, Vol 275, p. 630–634.

[3] Uzal-Varela, R. Valencia, L. Lalli, D. Maneiro, M. Esteban-Gomez, D. Platas-Iglesias, C. Botta, M. "Rodriguez-Rodriguez, A. Understanding the Effect of the Electron Spin Relaxation on the Relaxivities of Mn (II) Complexes with Triazacyclononane Derivatives." *Inorg. Chem.* **2021**, Vol 60, p. 15055–15068.

[4] Rohrer, M and Weinmann, H. J. "Comparison of Magnetic Properties of MRI Contrast Media Solutions at Different Magnetic Field Strengths." *Investigative Radiology.* **2005**, Vol 40, No 11, p. 715−724.

P-077

경도가 다른 두 가지 물질을 씹을 때 뇌 인지 영역의 변화

이한솔[1], 차현실[2], 김승호[1], 이상열[3], 황문정[4], 장용민[1,5,6]

경북대학교 의용생체공학과

경북대학교 의공학연구소

한국뇌연구원 연구전략실

GE헬스케어, 한국

경북대학교병원 영상의학과

경북대학교 분자의학

Changes in brain cognitive areas when chewing two materials of different hardness

Hansol Lee[1], Hyunsil Cha[2], Seungho Kim[1], Sangyeol Lee[3], Moon jung Hwang[4], Yongmin Chang[1,5,6]

Department of Medical & Biological Engineering, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea

Institute of Biomedical Engineering Research, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Korea brain research institute

GE healthcare. korea.

Department of Radiology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Republic of Korea

Department of Molecular Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a non-invasive way to image the functional role of the brain. We observed a difference in the cognitive domain when chewing wax gum and a wooden stick, two substances of different hardness, with fMRI. The 12 participants consisted of 6 people chewing colorless and odorless wax gum and 6 people chewing wood sticks. Task-evoked fmri of block design, in which chewing and rest are repeated, was performed, and fMRI data processing and statistical analysis were performed using SPM12. In both groups, brain activation was common in the anterior cingulate cortex, mid-cingulate cortex, medial frontal gyrus, supplementary motor area, and postcentral gyrus. In previous study, according to the variety of food hardness during mastication, significant brain activation was confirmed in ACC and MFG known as attention network. Also, ACC contributed to the improvement of concentration in performing the working memory task. Therefore, we suggest that hard material mastication may be more effective for improving cognition by more activating in ACC, MCC, and MFG.

1. 연구 배경

동일한 물질을 가지고 저작할 때 경도 변화에 따라 인지 영역에서 뇌 활성화 정도를 살펴보기 위한 선행연구가 수행되었다[1]. 그러나 경도가 서로 다른 두 가지 물질을 저작하는 동안에 뇌의 인지 영역에서 변화를 본 연구는 없었다. 따라서 본 기능적 뇌 자기 공명 영상(fMRI) 연구는 경도가 서로 다른 껌과 나무 막대를 저작하는 동안 각 그룹에서 뇌 인지 영역의 활성화 차이를 확인해 보는 실험을 진행했다.

2. 연구 방법

12명의 건강한 사람들을 모집하였고 각각 껌을 씹는 집단 6명, 나무 막대를 씹는 집단 6명으로 실험을 진행했다. 각 집단에 모든 참가자들은 fMRI 촬영 중에 오른쪽 어금니로 무색 무취의 왁스 껌(wax gum)과 나무 막대를 1초에 한 번씩 씹도록 지시하였다. 작업 패러다임(task paradigm)은 블록 디자인(block design)으로 30초 간격으로 저작과 휴식을 5회 반복으로 총 5분간 촬영하였다[그림1]. 모든 이미지는 48 채널 헤드 코일이 있는 3.0T MRI(GE Healthcare, SIGNA™ Architect)를 사용하여 획득했다. EPI(Echo Planner Image)의 파라미터(parameter)는 TR(Repetition Time) = 2000ms, TE(Echo Time) = 30ms, FA(Flip Angle) = 90-degree로 획득하였고, 해부학적인 영상으로는 T1 강조영상(T1-weighted image)을 TR = 3.2ms, TE = 7.7ms, FA = 12-degree로 획득했다. fMRI 데이터 처리 및 통계 분석은 SPM12를 이용하여 분석을 진행했다.

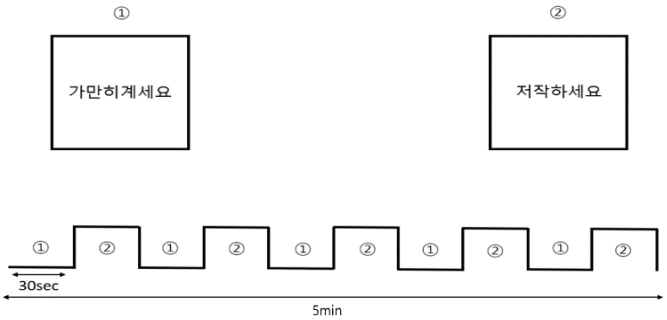


그림 1. 테스크 디자인

3. 연구 결과

껌을 씹는 그룹과 나무 막대를 씹는 그룹 두 군에서 one sample 분석 시 전대상피질(ACC, anterior cingulate cortex), 중대상피질(MCC, mid-cingulate cortex), 내측전두이랑(MFG, medial frontal gyrus), 보조 운동 영역(SMA, supplementary motor area), 중심뒤이랑(postcentral gyrus)이 활성화되는 결과를 보였다 (Unc $P<0.05$) (그림2).

이 실험의 two sample 분석 결과는 껌을 씹는 그룹보다 나무 막대를 씹는 그룹에서 내측전두이랑(MFG),

중대상피질(MCC), 및 전대상 피질(ACC)이 더 활성화되는 결과를 확인할 수 있다 (Unc P<0.05)(그림3).

이전 연구에서 저작 시 음식의 경도에 따라 주의력 네트워크(attention network)로 알려진 ACC와 MFG에서 뇌 활성화가 확인되었다[2, 3]. 또한, 작업 기억 과제(working memory task)를 수행함에 있어서 ACC는 집중력 향상에 기여하였다[4]. 따라서 나무 막대와 같은 단단한 물질을 저작할 때 ACC, MCC, MFG에서 더 많이 활성화되어 인지 영향에 더 효과적일 수 있음을 시사한다.

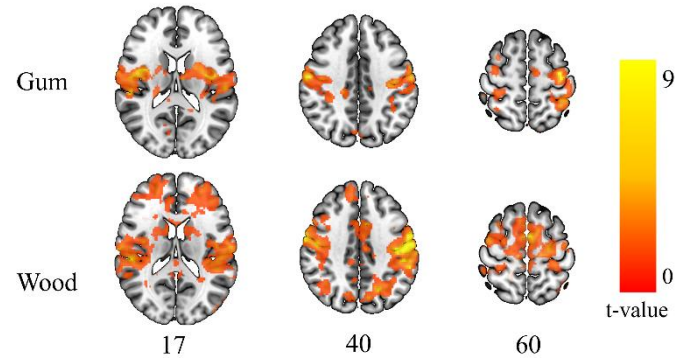


그림2. 각 그룹에 저작 상태에 one sample 분석 후 뇌 활성화 지도 (Unc P<0.05)

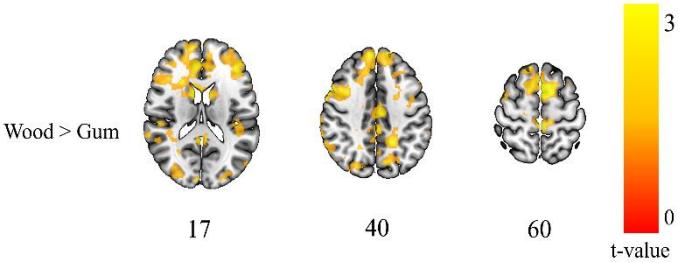


그림3. 저작 상태일 때, 두 그룹 사이에 two sample 분석 결과 (Unc P<0.05)

4. Acknowledgements

이 연구는 Institutional Review Board of Kyungpook National University Hospital (IRB)의 승인을 받아 수행하였음(2021-06-09-02).

5.참고 문헌

[1] TAKAHASHI, T., et al. Cerebral activation related to the control of mastication during changes in food hardness. Neuroscience, 2007, 145.3: 791-794.

[2] HIRANO, Yoshiyuki, et al. Effects of chewing in working memory processing. Neuroscience Letters, 2008, 436.2: 189-192.

[3] HIRANO, Yoshiyuki, et al. Effects of chewing on cognitive processing speed. Brain and cognition, 2013, 81.3: 376-381.

[4] LENARTOWICZ, Agatha; MCINTOSH, Anthony R. The role of anterior cingulate cortex in working memory is shaped by functional connectivity. Journal of Cognitive Neuroscience, 2005, 17.7: 1026-1042.

P-078

영상화 가능한 초음파-감마 융합 어레이 프로브 개발

장승주[1,2] , 최경석[1,2] , 김세민[1,2] , 박찬선[2,3,5] , 김상수[3] , 최호종[4] , 염정열[1,2,5*]

고려대학교 바이오의공학과[1] , 고려대학교 정밀보건과학 융합전공[2] , 고려대학교 글로벌헬스텍연구소[3] , 가천대학교 전자공학과[4] , 고려대학교 바이오의공학부[5]

Development of an Integrated Ultrasound-Gamma (US-γ) Array Probe for Imaging

Seungjoo Jang[1,2] , Kyung-Seok Choi[1,2] , Semin Kim[1,2] , Chansun Park[2,3,5] , Sangsu Kim[3] , Hojong Choi[4] and Jung-Yeol Yeom[1,2,5*]

Department of Bioengineering, Korea University, Korea[1]

Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Korea[2]

Global Health-Tech Research Center, Korea University, Korea[3]

Department of Electronic Engineering, Gachon University, Korea[4]

School of Biomedical Engineering, Korea University, Korea[5]

*Corresponding Author: jungyeol@korea.ac.kr

Abstract

Accurately finding lesions such as tumors is important in all processes of diagnosis and surgery. Among various medical imaging equipment, nuclear medical devices can quantitatively image functional and molecular information of the human body but cannot obtain anatomical information. On the other hand, the ultrasonic probe can provide real-time anatomical information inside the human body. We previously proposed to develop a single channel integrated ultrasound-gamma probe by integrating an ultrasonic transducer and gamma ray detector. In this work, we extend the integrated probe to an array probe. We manufactured a gamma camera and an 1D ultrasound array probe, respectively, and a gamma collimator that can also serve as a backing layer of ultrasonic array. Consequently, we were able to obtain an ultrasound-nuclear medicine hybrid image.

1. 연구 배경

종양 등 병변의 위치와 경계를 정확히 파악하는 것은 진단과 수술의 모든 과정에 있어서 중요하며, 이를 위해 다양한 의료영상 장비가 사용되고 있다. 많이 사용되는 의료영상 장비 중 핵의학 영상기기는 인체의 기능적, 생화학적 정보를 정량적으로 영상화 할 수 있지만, 해부학적 정보는 얻을 수 없다 [1]. 반면 초음파 진단기기는 인체 내부의 해부학적 구조에 대한 정보를 실시간으로 정확히 얻을 수 있다 [2].

핵의학 영상기기와 초음파 진단기기를 함께 사용하면 생리학적 정보와 해부학적 정보를 모두 획득할 수 있어 병변 탐색을 위해 수술 중 두 기기를 번갈아 가며 사용하는 경우가 있다. 하지만 이러한 방식은 시간이 많이 소요되고, 초음파와 핵의학 영상의 시야각을 일치시키기 어렵다는 문제가 있다. 따라서 두 기기를 융합하여 하나의 기기로 제작하려는 연구가 진행되고 있다 [3].

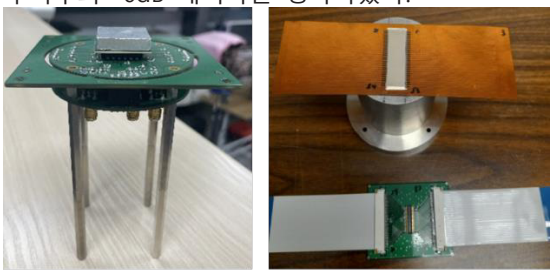
초음파 프로브를 구성하는 압전 물질은 전기적 신호를 인가하면 기계적 변화가 일어나며 초음파를 발생시킨다. 이때 과도한 진동으로 인한 ringing 현상은 축 분해능을 저하시키기 때문에, 압전 물질 후면에 존재하여 이를 흡수하는 역할을 하는 흡음층 (backing layer)의 설계가 중요하다. 흡음층은 에폭시 등의 부드러운 물질로 구성된다. 감마 프로브의 콜리메이터는 입사하는 감마선의 방향을 제한해 신호가 발생한 위치를 정확히 알 수 있게 하는 역할을 하며, 텅스텐, 납 등의 고밀도 물질로 구성된다. 본 연구팀은 이전 연구에서 텅스텐과 에폭시의 혼합물을 흡음층이자 콜리메이터로 사용하여 단일 채널 초음파-감마 융합 프로브를 설계하고 제작하였으며, 각 단일 프로브에 비해 성능이 약간 저하되었지만 신호를 획득하고 분석하기에 문제되지 않는 수준임을 확인하였다.

본 연구에서는 단일 채널 융합 프로브를 어레이로 확장해 영상화 가능한 초음파-감마 융합 프로브를 제작하였다. 2D 영상을 얻기 위해 어레이 형태의 섬광체와 SiPM으로 구성되는 감마 카메라와 1D 어레이의 PZT로 구성되는 초음파 프로브를 각각 설계했고, 텅스텐/에폭시 혼합물로 흡음층이자 콜리메이터를 제작하여 두 장치를 융합하였다. 최종적으로 초음파와 핵의학 2D 영상을 정합해 초음파-핵의학 융합 영상을 획득하여 병변의 위치를 정확히 찾을 수 있음을 확인하였다.

2.연구 방법

감마 카메라는 16 x 16 GAGG 섬광체 (24.3 x 24.3 x 5.2 mm^3)와 8 x 8 S13361-3050AE-08 SiPM (25.8 x 25.8 x 4.53 mm^3, Hamamatsu)을 결합하여 그림 1(a)와 같이 제작하였다. ^{57}Co, ^{22}Na, ^{137}Cs의 세 가지 방사선원을 사용하여 감마 카메라의 에너지 분해능과 검출기 분해능을 평가하였다.

초음파 어레이 프로브는 압전 소자로 5 MHz의 공진주파수를 가지는 PZT를 사용하였고, 54개의 PZT element를 1D linear array 형태로 배열해 그림 1(b)와 같이 제작하였다. 어레이 중앙의 핀홀 구조로 흡음층이 균일하지 않다는 특징이 있어 전반적인 성능 확인을 위해 54개의 채널 중 5개 (ele3, ele13, ele27, ele37, ele45)를 대상으로 중심 주파수와 -6dB 대역폭을 평가하였다.



(a) (b)

그림 1. 제작한 감마 카메라 (a)와 초음파 어레이 프로브 (b)

텅스텐/에폭시 혼합물로 구성된 흡음층이자 콜리메이터를 그림 2와 같이 제작하였다. 상단에 초음파 어레이가 위치하고, 내부에 감마 카메라가 위치한다. 영상화 가능성 검증을 위해 Verasonics 연구용 초음파 시스템과 CIRS-054GS 팬텀을 사용해 융합 프로브의 도달 깊이와 axial/lateral 분해능을 측정하였다.

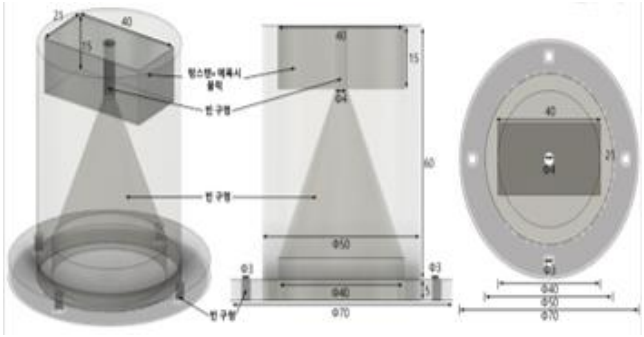


그림 2. 초음파-감마 어레이 프로브의 설계

3. 연구 결과

감마 카메라에서 ^{57}Co, ^{22}Na, ^{137}Cs의 세 가지 방사선원을 통해 얻은 데이터로 그림 3과 같이 플러드 맵과 플러드 맵의 한 행에 대한 PVR(peak-to-valley) ratio를 나타내었다. PVR ratio는 각각 4.43, 6.12, 4.55으로 나타나 픽셀 간의 구분이 명확하게 이루어졌음을 확인하였다. 또한 ^{137}Cs의 플러드 맵 중심부 임의의 한 픽셀에서 intrinsic 분해능을 측정한 결과 0.448 mm로 나타났다. 에너지 분해능은 중심 4개 픽셀에 대해 16.60% @662 keV, 15.24% @551 keV, 29.75% @122 keV로 측정되었으며, 140 keV에서의 에너지 분해능은 27.77%로 예측하였다.

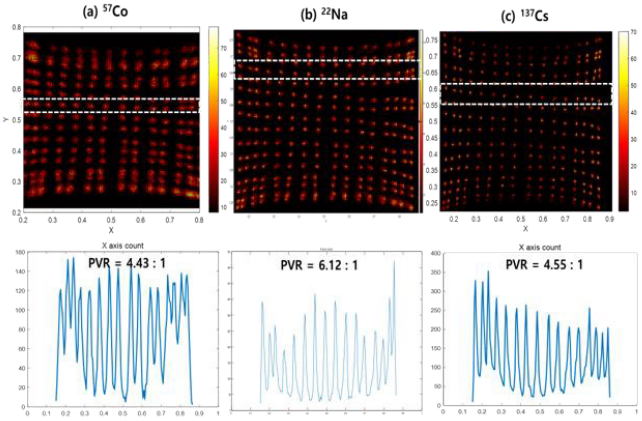


그림 3. 핵종별 플러드 맵 및 PVR 측정 결과

초음파 어레이 프로브의 5개 채널 성능 평가 결과 대부분의 element가 5 MHz에 가까운 중심 주파수를 가지며, -6dB 대역폭은 모두 50% 이상인 것을 확인하여 어레이 프로브의 성능이 불균일한 흡음층 구조에 큰 영향을 받지 않음을 보였다.

영상화 성능 평가 결과 그림 4(a)에서 초음파가 75 mm 깊이까지 도달 가능함을 확인했다. 그림 4(c)의 팬텀에서는 일정한 거리만큼 떨어져 있는 두 점을 구분할 수 있는지에 여부에 따라 공간분해능을 측정할 수 있다. Verasonics 시스템을 이용해 팬텀을 이미징한 그림 4(b)를 통해 axial/lateral 분해능은 0.5 mm~1.0 mm임을 확인하였다.

초음파-핵의학 융합 영상 획득을 위해 물이 채워진 깊이 50 mm의 수조에서 융합 프로브를 수면에 위치시킨 후 10 mm 깊이에 ^{137}Cs, ^{57}Co 방사선원을 위치시키고, 방사선원 고정을 위한 카본 블록을 40 mm 깊이에 위치시켰다.

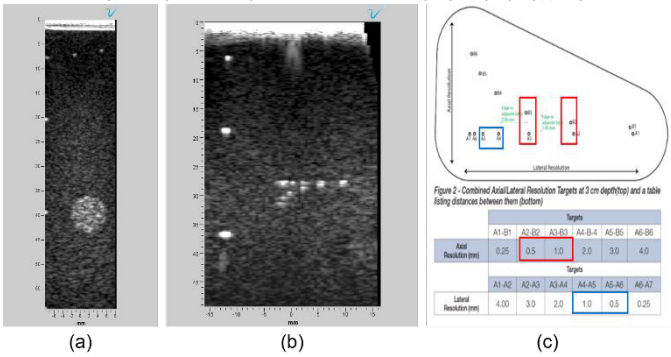


그림 4. 융합 프로브 팬텀 영상 (a), (b)과 사용한 팬텀 (c)

감마 카메라의 intrinsic 분해능은 ^{137}Cs에서 0.458 mm로, 단일 감마 카메라에 비해 성능 저하가 없음을 확인하였다. 그림 5(a)는 초음파 영상 평면의 종류를 나타낸 것으로, 본 연구팀은 A 평면에서 얻은 초음파 B-scan 영상에 핵의학 영상을 정합하여 초음파-핵의학 융합 영상을 획득하였다. 핵의학 영상은 깊이 정보를 가지고 있지 않기 때문에 모든 깊이에 같은 수치를 대입하였다.

연구 결과 단일 채널 융합 프로브를 어레이로 확장해 초음파-감마 융합 어레이 프로브를 제작하였고, 개별 프로브에 비해 성능 저하가 거의 없음을 확인하였다. 최종적으로 초음파-핵의학 융합 영상을 획득해 임상 환경에서 종양을 나타내는 방사선원의 위치를 정확히 찾을 수 있음을 보였다.

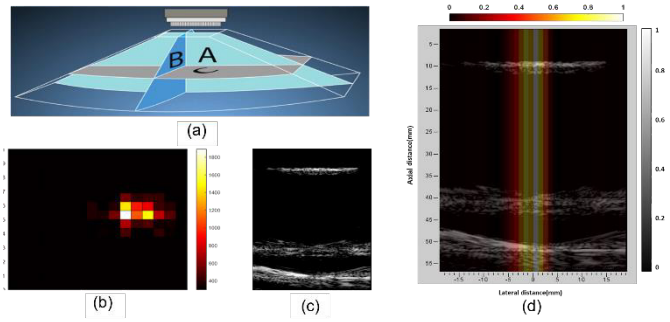


그림 5. 초음파 영상 평면 (a), 감마카메라 영상 (b), 초음파 B-scan 영상 (c), 초음파-핵의학 융합 영상 (d)

4. Acknowledgements

이 연구는 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단과 과학기술사업화진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임 (RS-2022-00165164, NRF-2023R1A2C2007545)

5.참고 문헌

[1] Tsuchimochi M. et. al., “Intraoperative gamma cameras for radioguided surgery: technical characteristics, performance parameters, and clinical applications,”Phys. Med., 29(2):126-38. 2013

[2] Guo, Rongrong, et al. "Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: a review." Ultrasound in medicine & biology 44.1 (2018): 37-70.

[3] M. N. Ullah et al., “Simultaneous Acquisition of Ultrasound and Gamma Signals with a Single-Channel Readout,” Sensors, vol. 21, no. 4, p. 1048, 2021.

Gadolinium complexes conjugated with polyphenols as MRI theragnostic agents for neuroinflammation

Bokyung Sung[1], Ah Rum Baek[2], Md. Kamrul Islam[2], Sang Yun Lee[1], Dong Wook Hwang[3], Jueon Kim[4], Minseong Kang[4], Hyunji Nam[4], Yerim Cho[4], Jang Woo Park[5], and Yongmin Chang[1,2,4,6,7]

[1]*Department of Medical &Biological Engineering, Kyungpook National University, 80, Daehakro, Buk-gu, Daegu, 41566, Korea,*
[2]*Institute of Biomedical Engineering Research, Kyungpook National University, 680, Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu, 41944, Korea,*
[3]*R&D Center, Theranocure Inc., 90, Chilgokjungang-daero 136-gil, Buk-gu, Daegu, 41405, Korea,*
[4]*Department of Biomedical Science, Kyungpook National University, 80, Daehakro, Buk-gu, Daegu 41566, Korea,*
[5]*Korea Radioisotope Center for Pharmaceuticals, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea,*
[6]*Department of Molecular Medicine, Kyungpook National University, 80 Daehakro, Bukgu, Daegu 41566, Korea,*
[7]*Department of Radiology, Kyungpook National University, 80, Daehakro, Buk-gu, Daegu, 41566, Korea,*

Abstract

Neuroinflammation is known to play a critical role in the onset and progression of neurodegenerative diseases. Many studies are being conducted to identify the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease due to neuroinflammation. In this study, we aimed to develop a theragnostic agents that can diagnose and treat neurodegenerative diseases early by targeting inflammatory factors such as the activated NLRP3 inflammasome. We synthesized Gd complexes (GdA and GdB) coupled with polyphenols as MRI theragnostic agents for neuroinflammation. The Gd complexes showed adequate efficacy in the evaluation of relaxivity and stability. In the LPS-induced neuroinflammation model, GdA was more enhanced in brain lesions than GdB and a commercially available agent (Gd-DOTA). In vitro and in vivo studies also showed that GdA inhibited inflammatory factors related to activated NLRP3 inflammasome and microglia. Based on these results, GdA is expected to be an MRI theragnostic agent for neuroinflammation due to its strong antioxidant activity and anti-inflammatory effect.

1. Introduction

Neuroinflammation is known to play crucial role in the onset and progression of neurodegenerative diseases, and there are many studies to elucidate the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease caused by neuroinflammation. In this study, we tried to synthesize theragnostic agents that enable early diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases by targeting inflammatory factor. The synthesized Gd complexes were evaluated for contrast enhancement in the LPS-induced neuroinflammation model using MRI system, and the therapeutic effect was verified by confirming the inflammatory mediators related to the NLRP3 inflammasome pathway.

2. Materials and Methods

√ Evaluation of the effectiveness of Gd complexes as MRI agents

The relaxivity was conducted by Signa Architect 3.0 T System (127.8 MHz, GE Healthcare, USA) and 9.4 T BioSpec 94/20 (400 MHz, Bruker, Germany). Relaxivity samples were prepared concentration of 1, 0.5, 0.25, 0.125, and 0.0625 mM dissolved in water and HSA solution.

T_1 and T_2 relaxation times of Gd complexes were measured by using IR-SE and CPMG (Carr-Purcell Meiboom-Gill) pulse sequence on 3.0 T MRI scanner. The image sequences were as follows: For T_1: TR = 2000 ms; TE = 11 ms; TI = 50 - 1750 ms (35); matrix size = 320 × 192; NEX = 1; FOV = 40. T2: TR = 1500 ms; TE = 7 - 111.7 ms (16); ETL (Echo Train Length) = 1; matrix size = 256 × 192; number of averages = 1.

At 9.4 T MRI study, T_1 and T_2 relaxation times were obtained by using RARE-VTR (Rapid acquisition with relaxation enhancement at variable TR) and MESE (multi-echo spin-echo) sequence. The image sequences were as follows: For T_1: TR = 50 - 10000 ms (17); TE = 9 ms; ETL = 2; matrix size = 256 × 256; number of averages = 1. T2: TR = 3000 ms; TE = 10 - 700 ms (70); ETL = 1; matrix size = 256 × 192; number of averages = 1.

Kinetic and pH stability were confirmed with CPMG pulse sequence on 3.0 T MRI scanner. The image sequences were as follows: For T_2: TR = 2000 ms; TE = 11.7 – 89.5 ms; ETL = 1; matrix size = 256 × 256; number of averages = 1.

√ In vivo MRI study

LPS-induced neuroinflammation model (7-week-old male C57BL/6J mice) was prepared via i.c.v (intracerebroventricular) injection of LPS O127:B8 (30 μg/ 2 μL). stereotaxic coordinates were −2 mm dorsal/ventral, −1 mm lateral, and −0.2 mm anterior/posterior from bregma. Gd complexes were given by intravenous injection as a dose of 0.2 mmol/kg of body weight. All animal experiments were approved and carried out according to the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) of Kyungpook National University (protocol code: KNU-2022-0394).

In vivo T_1-weighted MR imaging was performed on 9.4 T MRI scanner, and the imaging sequences were as follows: For T_1: TR = 700 ms; TE = 7 ms, ETL = 1, matrix size: 128 x 128, number of averages = 4, slice thickness = 0.4 mm.

√ Evaluation of therapeutic effect for Gd complex

The in vivo treatment efficacy was evaluated for one Gd complex showing the optimal effect using LPS-induced animal models. LPS O127:B8 (12 μg/ 2 μL) and Gd complex (0.1 mmol/kg x three times) were treated in this model.

For in vitro study, BV-2 cells (Microglial) were cultured in

DMEM containing 10% FBS, and 1% PS solution at 37 °C. After BV2 cells were seeded and incubated for 24 h, LPS was treated for 4 h and then Gd complex was treated for 20 h.

3. Results and Discussion

Table 1. r_1 and r_2, relaxivity values in water and HSA solution on 3.0 T (GE Healthcare, USA) and 9.4 T (Bruker, Germany) MRI system.

	3.0 T ($mM^{-1}s^{-1}$)				*9.4 T ($mM^{-1}s^{-1}$)*	
	Water		HSA		Water	
	r_1	r_2	r_1	r_2	r_1	r_2
GdA	4.04±0.17	4.82±0.21	5.03±0.06	7.93±0.14	4.14±0.11	4.78±0.07
GdB	3.60±0.15	4.31±0.20	4.01±0.04	5.70±0.06	3.57±0.02	5.24±0.19
Gd-DOTA	3.40±0.13	3.73±0.05	-	-	3.73±0.05	4.77±0.11

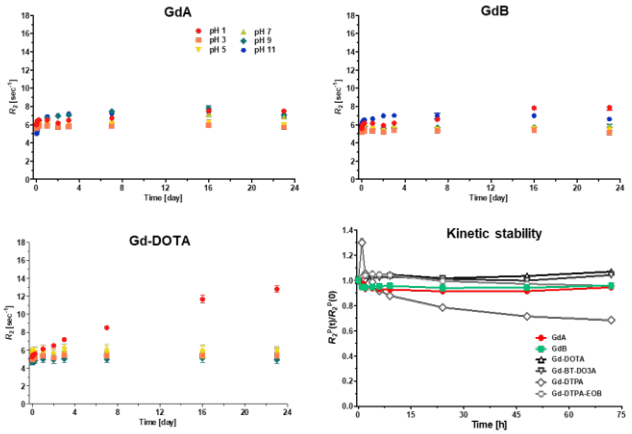


Figure 1. pH stability and Kinetic stability were estimated by assaying T_2-weighted image in 3.0 T MRI system.

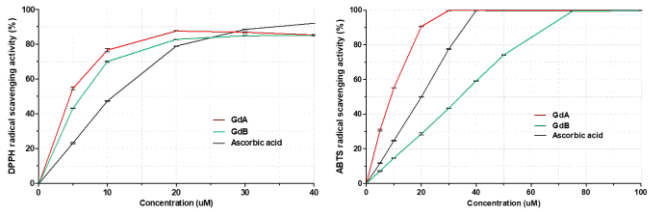


Figure 2. Free radical scavenging activity study DPPH and ABTS assay.

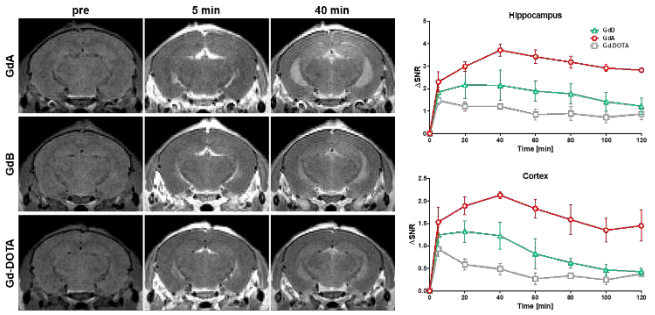


Figure 3. 9.4 T MRI enhancement study in LPS-induced neuroinflammation model, dose: 0.2 mmol/kg of body weight. Axial T_1-weighted brain MR images and SNRpost-SNRpre profiles of hippocampal and cortical tissue. Values were expressed as mean ± S.E.M (n = 3).

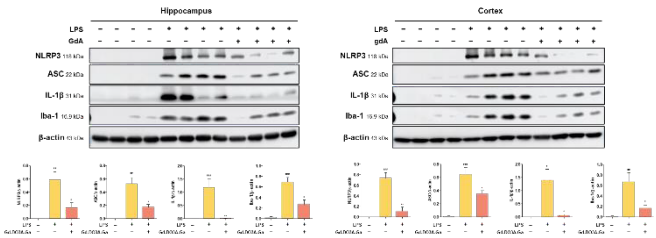


Figure 4. Assessment of protein expression levels to confirm anti-inflammatory effect in LPS-induced neuroinflammation mice model by western blotting. Values were expressed as mean ± S.E.M (n = 4).

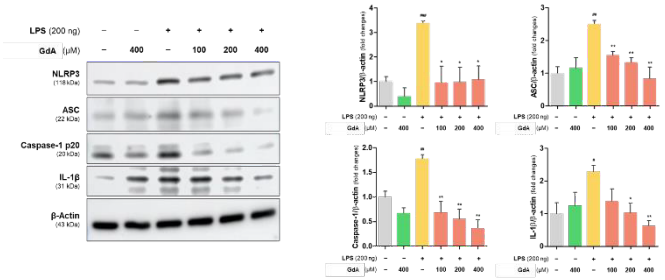


Figure 5. Assessment of protein expression levels to confirm anti-inflammatory effect in BV-2 cells by western blotting. Values were expressed as mean ± S.E.M (n = 3).

The effectiveness of Gd complexes as MRI contrast agent were established relaxivity and stability assessment. For GdA, the hippocampus and cortex regions in LPS-induced neuroinflammation model were enhanced than Gd-DOTA on 9.4 T MR images. GdA was expected to target specific inflammatory factor at inflammatory sites in the brain. In the same animal model, GdA decreased cytokines involved in the NLRP3 inflammasome pathway. GdA has an antioxidant effect, which demonstrated high free radical scavenging activity in phantom study and NO reduction in *in vitro* study. We suppose that GdA may act on inflammatory mediators related the NLRP3 inflammasome pathway.

4. Conclusion

In this study, we showed that synthesized Gd complexes conjugated with polyphenols have MRI enhancement. Especially, GdA had therapeutic effect on neuroinflammation in animal models and microglial cells. Therefore, GdA was expected to be an MRI theragnostic agent for neuroinflammation based on its strong antioxidant activity and anti-inflammatory effect.

5. reference

[1] D Kempuraj, R Thangavel, PA Natteru, GP Selvakumar, D Saeed, H Zahoor, S Zaheer, SS Iyer, and A Zaheer. Neuroinflammation Induces Neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine.* 2016, 1(1): 1003.

[2] J Zhao, W Bi, S Xiao, X Lan, X Cheng, J Zhang, D Lu, W Wei, Y Wang, H Li, Y Fu, L Zhu. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Scientific reports.* 2019, 9:5790.

P-080

CT 영상에서 딥러닝 기반 부비동 자동분할 방법

송다현[1*], 최민혁[2], 이원진[3]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 융합과학부 방사선융합의생명전공[2]

서울대학교 치의학대학원 치의학과[3]

Automatic segmentation of paranasal sinus in CT images using deep learning

Dahyun Song[1*], MinHyuk Choi[2], WonJin Yi[3]

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University[1]

Department of Biomedical Radiation Sciences, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University[2]

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University[3]

*dada7887@snu.ac.kr

Abstract

Paranasal Sinusitis is a representative disease that can have a fatal effect and to solve this problem, image segmentation research near the sinus is actively being conducted. However, most studies do not consider adjacent structures in the sinus, so there are limitations in detecting fatal areas during actual sinusitis surgery. To compensate for this, this study attempted to develop an automatic image segmentation benchmark, by labeling the adjacent area between the optic nerve and cranial nerve through information on the lateral and superior boundary information. At the same time, this study demonstrates that created labels have quantitative performance and can complement morphologically using 3D rendering applications.

1. 연구 배경

부비동염은 상대적으로 흔하게 발병되는 질환임에도 정확한 진단이 내려지지 않을 경우 심각한 부작용을 초래할 수 있는 대표적인 질환이다. 부비동염은 얼굴 뼈 안의 빈 공간을 의미하는 부비동의 변형으로 발생하며, 염증 등의 이유로 부비동 내부에 화농성의 액체가 고이게 되면 만성 부비동염(Chronic paranasal sinusitis)까지 이르게 된다.

만성 부비동염 수술의 경우, 부비동염 질병 및 질병에 따른 부비동의 해부학적 변화에 대한 정확한 이해 하에 시행되어야 한다. 중비갑개의 기포화(Concha bullosa)나 하안와 봉소(Haller cell) 변형 등의 부비동염 증상은 모두 부비동의 네 가지 해부학적 구조물인 전두동(Frontal sinus), 사골동(Ethmoid sinus), 접형동(Sphenoidal sinus), 상악동(Maxillary sinus)과 연관되어 있으며, 특히 눈 및 뇌와 인접한 영역인만큼 부비동의 염증이 심화될 경우 주변의 시신경이나 뇌막으로 염증이 확산될 수 있다[1].

기존 부비동염 탐지 및 분할 연구들의 경우, 이러한 위험 부위들을 탐지하기 위해 부비동과 비강(Nasal cavity) 등을 함께 검출하였으나, 부비동염 수술에 직접적인 영향을 끼치는 신경들과는 연관성이 적다[3]. 또한, 2차원상의 구조물 정보와 3차원적 공간 정보가 필요하다는 점을 지적하지만, 실제 임상에서는 2차원 및 3차원 CT 데이터를 동시에 확보하기 어려운 상황이다.

본 논문에서는 부비동 정보와 시신경, 뇌신경과의 경계면 정보를 사골동으로부터 획득하여 구성하였다. 이와 동시에, 2차원 CT 영상 데이터로부터 시상면(Sagittal plane), 관상면(Coronal plane), 수평면(Axial plane) 분할 정보들을 종합함으로써 최종적으로 부비동 및 고위험 지역인 시신경, 뇌신경 경계부분까지 자동적으로 분할하는 딥러닝 프레임워크를 제안하였다.

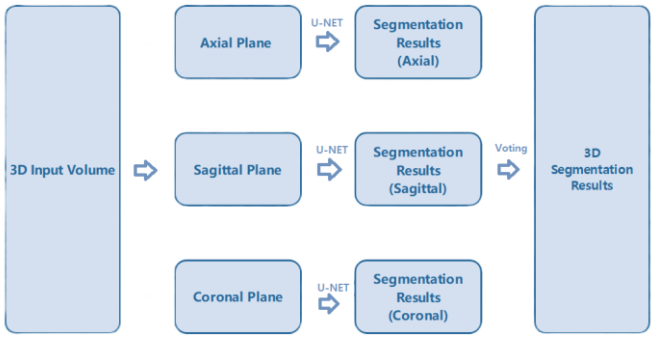


그림 1. Segmentation 및 Voting 과정의 순서도

2.연구 방법

본 연구에서 117명의 환자로부터 총 22738장의 CT 데이터를 활용하였으며, 환자 당 평균 194장의 CT 영상을 포함하고 있다. 26명의 부비동염 환자들과 91명의 정상 환자의 CT 데이터를 사용하였다.

CT 영상으로부터 획득한 부비동 정보를 기반으로, 신경과의 인접 영역 정보를 가져오기 위해 사골동 라벨 데이터의 경계면 정보를 참조한다. 신경과의 인접 방향성을 고려하여 각각 측면(Lateral plane), 위측면(Superior plane) 정보를 가져온 후, 3차원 방향으로 5 픽셀만큼 경계면 데이터를 팽창시킴으로써 시신경과 뇌신경과의 접합 정보를 담은 측면 경계 라벨(Lateral boundary), 위측면 경계 라벨(Superior boundary)를 형성하였다.

경계 레이블의 성능 검증에는 대표적인 의료영상 영상분할 모델인 2D U-Net과 EfficientNetB4를 사용하였으며, 각 단면에서의 분할 결과를 그림 1의 multi-view fusion 기법을 적용하고자, 2차원 단면으로부터 얻은 분할 결과를 활용하여 voting algorithm을 도입하였다[4], [5].

특히, 본 논문에서는 voting method 중 활용도가 높은 majority voting, unanimous voting과 각 단면에 있어 중심 단면에는 0.5만큼의 비중, 나머지 단면에는 0.25만큼의 가중치를 두어 weight voting 방식을 도입해 비교하였다[6].

Table 1. 2차원 단면에 대한 영상분할 결과(Dice similarity coefficient).

Plane	FS	ES	SS	MS	LB	SB	Total
Axial	0.853	0.798	0.910	0.948	0.752	0.565	0.804
Sagittal	0.862	0.789	0.902	0.948	0.667	0.650	0.803
Coronal	0.844	0.78	0.855	0.935	0.670	0.623	0.784

FS, frontal sinus; ES, ethmoid sinus; SS, sphenoidal sinus; MS, maxillary sinus; LB, lateral boundary, SB, Superior boundary.

Table 2. Voting algorithm을 적용한 결과(Dice similarity coefficient).

Plane	FS	ES	SS	MS	LB	SB	Total
Majority	0.864	0.814	0.914	0.956	0.735	0.610	0.815
Unanimous	0.888	0.852	0.916	0.954	0.721	0.707	0.834
Weighted (Axial)	0.854	0.807	0.914	0.954	0.750	0.588	0.811
Weighted (Sagittal)	0.861	0.802	0.911	0.952	0.699	0.590	0.803
Weighted (Coronal)	0.849	0.807	0.899	0.952	0.715	0.602	0.804

FS, frontal sinus; ES, ethmoid sinus; SS, sphenoidal sinus; MS, maxillary sinus; LB, lateral boundary, SB, Superior boundary.

특히, 본 논문에서는 voting method 중 활용도가 높은 majority voting, unanimous voting과 각 단면에 있어 중심 단면에는 0.5만큼의 비중, 나머지 단면에는 0.25만큼의 가중치를 두어 weight voting 방식을 도입해 비교하였다[6].

정성적 평가 및 시각적 검증에 있어서는 매트랩의 VolumeViewer 툴을 활용하였다. VolumeViewer란 3차원 형태의 데이터를 각 단면(Axial plane, sagittal plane, coronal plane)으로 관찰할 수 있도록 구성된 시각화 도구로써, 그림 2에서와 같이 각 단면에 있어 새로 구성된 사골동의 경계면 레이블링 데이터가 시신경 및 뇌신경과의 연결 지점을 함께 렌더링하였다.

자동분할 정확도를 검증하기 위해 Dice similarity coefficient(DSC)를 사용하였다.

3. 연구 결과

각 단면에 대해 U-Net 영상분할을 진행하였을 때, Axial 단면에서는 0.801의 DSC, sagittal 단면에서는 0.803의 DSC, coronal 단면에서는 0.784의 DSC를 달성하였다 (Table 1). 이에 더해, Voting 기법 결과를 통해 DSC 성능이 개선되었음을 도출하였다. majority voting에서는 0.815의 DSC, unanimous voting에서는 0.834의 DSC를 도출하였다. 각 단면에 대해서 weight 방식을 도입한 결과, axial에서는 0.811, Sagittal에서는 0.803, Coronal에서는 0.804를 달성하였다.

VolumeViewer를 통해 학습 결과를 3차원으로 렌더링하였을 때에도 그림 2에서와 같이 사골동의 측면(Lateral plane), 위측면(Superior plane) 정보를 획득하였음을 보일 수 있었다.

본 논문은 주로 부비동 및 비강 영역 중심으로 진행되었던 부비동염 연구에 대한 한계점을 극복하고자 인근 경계면이라는 새로운 분할 기준점을 제시하였다. 또한, 제시된 경계면의 3차원적 정보를 포함시켜 영상분할 하였을 때, 학습 결과 및 VolumeViewer를 통해 부비동 인근의 시신경 및 뇌신경 정보를 포함하고 있음을 증명하였다. 이를 통해, 부비동과 같이 다양한 기관들이 인접해 있는 영역 분할에 대해 새로운 분할 벤치마크를 제시하였다는 것에 의의를 둔다.

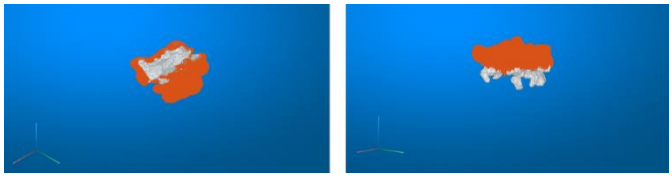


그림 2. 좌) 시신경 정보를 담은 lateral boundary 라벨
우) 뇌신경 정보를 담은 superior boundary 라벨

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (No.2023R1A2C200532611). This work also 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) (Project Number: 1711194231, KMDF_PR_20200901_0011, 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147).

5.참고 문헌

[1] Halil Arslan, Atif Aydinlioglu, Mehmet Bozkurt, Erol Egeli. "Anatomic variations of the paranasal sinuses: CT examination for endoscopic sinus surgery", *Auris Nasus Larynx*, Vol 3, No. 1, p.39-48, 1999

[2] Masala W, Perugini S, Salvolini U, Teatini GP. "Multiplanar reconstructions in the study of ethmoid anatomy". *Neuroradiology*. 1989;31(2):151-5.

[3] Bui, N.L., Ong, S.H. & Foong, K.W.C. Automatic segmentation of the nasal cavity and paranasal sinuses from cone-beam CT images. Int J CARS 10, p.1269–1277, 2015

[4] Ronneberger, O., Fischer, P., Brox, T, "U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation.", Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI, Vol 9351, 2015

[5] Zhang, Yichi & Liao, Qingcheng & Zhang, Jicong. "Exploring Efficient Volumetric Medical Image Segmentation Using 2.5D Method: An Empirical Study", *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2020

.[6] B. Parhami,."Voting algorithms," *IEEE Transactions on Reliability*, Vol. 43, no. 4:, p.617-629, 1994

P-081

투명 초음파 트랜스듀서를 위한 상온 ITO 전극 증착법

김희수[1], 김민수[1], 김철홍[1,2*], 김형함[1,2*]
포항공과대학교 [1]IT융합공학과, [2]전자전기공학과

Room-temperature ITO electrode deposition method for transparent ultrasound transducer

Heesoo Kim[1], Minsu Kim[2], Chulhong Kim[1,2,*], Hyung Ham Kim[1,2,*]
[1]Department of Convergence IT Engineering, POSTECH, Korea
[2]Department of Electrical Engineering, POSTECH, Korea
*david.kim@postech.ac.kr, chulhong@postech.edu

Abstract

We propose an RF magnetron deposition method at room temperature and low pressure to create high-quality tin-doped indium oxide (ITO) electrodes for a transparent ultrasound transducer (TUT). Electrode deposition at room temperature is particularly important for the piezoelectric material having a low Curie temperature to keep its polarity. By analyzing the effect of sputtering pressure on the microstructure and electro-optical properties of the ITO thin film on a glass substrate at room-temperature deposition, we found that the crystallinity of ITO is improved in a low-pressure environment. This technique has versatile applications beyond electrodes on the piezoelectric material with low Curie temperatures, including low-temperature processing for organic solar cells and transparent displays.

1. 연구 배경

투명 초음파 트랜스듀서 (Transparent ultrasound transducers, TUTs)는 초음파와 광학 다중모드 영상을 제공하여, 질병 진단 및 생명공학 분야에서 많은 주목을 받고 있다. 고성능의 TUT 개발을 위해서는 적절한 투명 전극 및 압전물질을 선택하는 것이 중요하다. TUT의 압전물질로는 Lead zirconate titanate (PZT), Aluminium nitride (AlN), Zinc oxide (ZNO) 등이 쓰이고 있지만, 이들 중에서도 PMN-PT는 가장 우수한 압전 성능 및 물리적 변형률을 가지고 있어, 고성능의 고주파 TUT 제작에 적합하다. 한편, TUT의 전극으로는 transparent conductive oxide (TCO), 그래핀, carbon nanotubes (CNT), 실버나노와이어 등이 고려되고 있으나, 가장 성능이 뛰어나며, 증착이 손쉬운 ITO가 대중적이다 [1]. ITO는 전기-광학적 특성이 우수하고, 가시광선에서 자외선 영역에 이르는 넓은 범위에서 높은 투명도를 가지기 때문에 TUT에 매우 적합하다. ITO 전극의 특성은 두께, 결정화 정도, 결정 방향, 산소 빈자리 부피와 같은 형태학적 특성에 의해 결정된다. 그리고 이러한 ITO의 미세 구조는 증착 방법을 통해 조절할 수 있다. 우수한 전기-광학적 성능을 가진 ITO 박막을 제작하기 위해 지금까지 ion beam 증착, electron beam 증착, sol-gel, CVD, DC, or RF magnetron sputtering 등 다양한 방법이 논의되어왔다. 이 중 RF magnetron 스퍼터링은 증착 속도 및 대량생산에 적합하고, 공정의 매개변수 조정을 통한 미세구조 제어가 상대적으로 손쉽기 때문에 다른 증착 방법에 비해 강점을 가진다 [2].

하지만 RF magnetron sputter를 통한 ITO 박막 증착 공정은 일반적으로 300 ℃ 이상의 고온에서 이루어지기 때문에 낮은 큐리온도 (<120 ℃)를 가진 PMN-PT 압전층과 함께 사용하기 어렵다. 또한 이러한 고온 공정은 TUT의 하우징 및 에폭시 접합층의 변형을 야기하여 전체 구조의 정렬을 방해하여 결과적으로 트랜스듀서의 영상 성능을 저해한다.

이러한 고온 공정에서 나타나는 문제들을 해결하기 위해, 저온 RF magnetron sputtering ITO 증착 연구는 이전에도 진행되어 왔으나, TUT에 적용하기에는 높은 온도이거나, 전극으로 사용할 최소한의 전기-광학적 성질을 만족하지 못했다 [3].

본 연구팀은 고주파 TUT의 압전층으로 사용되는 PMN-PT 및 낮은 큐리온도를 가진 압전물질에 적용할 수 있는 상온 RF 마그네트론 ITO 증착 방법을 제안한다. 우리는 스퍼터링 압력이 ITO 박막의 미세 구조 및 전기 광학 특성에 미치는 영향을 조사했다. 압력 조건이 결정 형성의 유무와 세부 방향성 조정에 영향을 미친다는 가설을 증명하기 위해 고압력과 저압력 조건에서 실험을 수행했으며, 각 조건에서 미세 구조를 분석하고 이를 박막의 전기-광학 특성과 연관지어 설명했다. 최종적으로 우리는 기존의 상온 증착 ITO 전극의 성능을 상회하는 ITO 증착 방법을 제안하였다.

2. 연구 방법

우리는 RF magnetron sputter (JWMSS-200XL, Juwontech, South Korea) 를 사용하여 유리 기판 위에 ITO 박막을 증착했다. 유리 기판의 크기는 76 mm × 26 mm × 1 mm이다. 기판은 아세톤, IPA, 알코녹스, DI water로 세척 후 질소건으로 건조했다. 우리는 직경 50.8 mm, 두께 3.175 mm인 In_2O_3/SnO_2 (90/10 wt%) 타겟을 사용했다. 기본 챔버 압력은 9×10^{-6} mTorr 이하로 유지했으며, 두가지 다른 압력 조건 (2, 10 mTorr)에서 ITO 박막을 증착했다. 우리는 스퍼터링 가스로 Ar만 사용했고, 모든 증착은 상온에서 이루어졌다. 압력 조건을 제외한 모든 스퍼터링 조건은 동일하게 사용하였다. 기판과 타겟 사이의 거리는 130 mm, RF 파워는 140 W, 증착 시간은 2000초이다. 우리는 증착한 ITO 박막의 결정 구조를 X선 회절분석기를 사용하여 (λ = 1.5405 Å, 2θ = 20-70°, 스텝 크기 = 0.020°, 스텝 당 시간 = 2초, 스캔 속도 = 0.01°/s)로 분석했다. 또한, FESEM (FESEM, JSM-7800F Prime, JEOL Ltd., Japan)을 통해 샘플의 미세 구조를 분석했다. 샘플의 면저항을 측정하기 위해 4-point probe 시스템을 사용했고, UV-Vis spectrophotometer를 사용하여 투명도를 측정했다.

3. 연구 결과

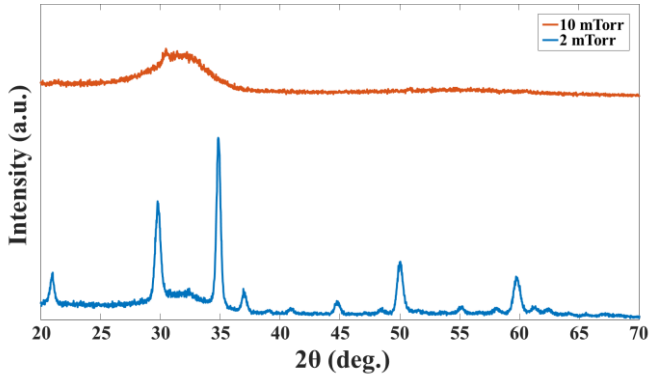


그림 1. ITO 박막의 XRD 패턴 (2 mTorr와 10 mTorr의 두가지 압력 조건에서의 비교)

우리는 실온에서 저압 스퍼터링 방법으로 유리 기판에 허용 가능한 전기적 성능을 가진 ITO 전극을 성공적으로 증착했다. XRD 패턴은 저압 환경에서 ITO 박막의 결정성이 향상됨을 보여준다 (그림 1). 저압 조건에서 스퍼터링된 입자는 평균 자유 경로 (mean free path, MFP)가 길어 결정화를 위한 충분한 에너지를 얻을 수 있기 때문에 결정 형성이 이루어지지 않은 고압 증착 ITO에 비해 높은 결정화도를 보였다.

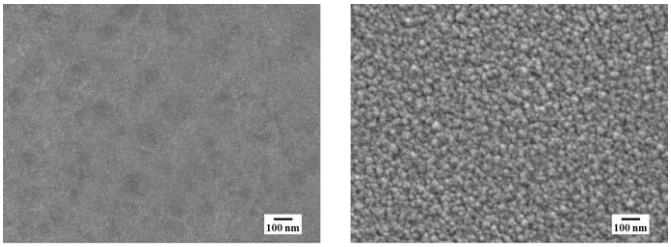


그림 2. ITO 박막의 SEM 이미지 (2 mTorr와 10 mTorr의 두가지 압력 조건에서의 비교)

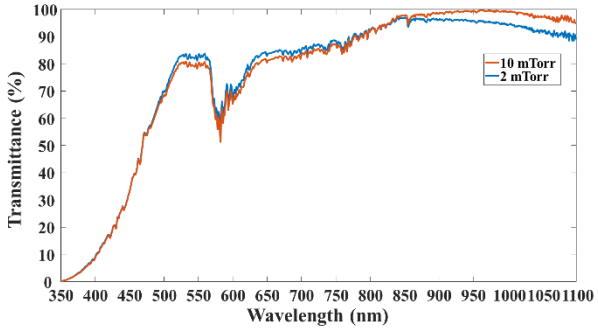


그림 3. ITO 박막의 투명도 (2 mTorr와 10 mTorr의 두가지 압력 조건에서의 비교)

ITO 필름의 표면 이미지를 SEM으로 관찰하였다 (그림 2). 2 mTorr에서 증착된 박막의 입자 크기는 10 mTorr 샘플보다 크며 결정 형성 경향도 다른 것을 확인할 수 있다. 이는 역시 MFP 증가로 인한 결정화 정도 차이 때문으로 분석할 수 있다. 두 ITO 필름의 투명도는 비슷했다 (그림 3). 고압력에서 증착된 박막이 조금 더 높은 투명도를 보이는 것은, 결정화 정도가 우수한 저압력 ITO 박막의 자유전자가 빛을 흡수하는 역할을 하여 투명도를 저해하기 때문이다. 하지만 2 mTorr에서 증착된 필름의 평균 투명도는 82.8%, 10 mTorr에서 증착된 필름은 83.4%으로, 두 경우 모두 TUT에 적합한 수준의 투명도이다. 압력 조건은 ITO의 전기적 성능에 결정적인 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 2 mTorr에서 증착된 ITO 박막의 면저항은 40.4 Ω/□로 10 mTorr에서 증착된 ITO 박막의 111.2 Ω/□보다 낮다. 이전 연구에서 보고된 저온 혹은 상온 ITO 전극의 면저항은 50 Ω/□ 이상으로, 본 연구의 저압 RF magnetron sputtering 공정을 통해 전기적 성능이 더 우수한 증착된 ITO 전극 특성을 얻을 수 있었다. 본 연구는 상온 조건에서 고품질 ITO 전극을 증착하는 새로운 방법을 제시하여 PMN-PT를 포함한 큐리 온도가 낮은 압전 물질에 적용할 수 있음을 보여 주었다는 데 의의가 있다. 상온 조건에서 증착되었음에도 불구하고, 뛰어난 전기 광학적 특성을 가지는 본 연구의 ITO 투명 전극은 향후 TUT 및 저온 ITO 증착이 필요한 다른 센서의 성능 향상에 크게 기여할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF)와 Korea Medical Device Development Fund grant의 지원을 받아 수행하였음. (2020R1A6A1A0304790221 and RS-2020-KD000140)

5. 참고 문헌

[1] Kumar, A. and C. Zhou, The Race To Replace Tin-Doped Indium Oxide: Which Material Will Win? ACS Nano, 2010. 4(1): pp. 11-14.

[2] Chan Heo, K., Y. Sohn, and J. Seog Gwag, Effects of an additional magnetic field in ITO thin film deposition by magnetron sputtering. Ceramics International, 2015. 41(1, Part A): pp. 617-621.

[3] Paine, D.C., et al., A study of low temperature crystallization of amorphous thin film indium–tin–oxide. Journal of Applied Physics, 1999. 85(12): pp. 8445-8450.

P-082

베타선 검출을 위한 3D 렌즈리스 방사선 현미경 검출기 시스템 시뮬레이션

주혜연[1,2,3] , 이재성[1,2,3,4*]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공[1]

서울대학교 대학원 융합전공 혁신의과학[2]

서울대학교 의과대학 핵의학과[3]

브라이토닉스 이미징[4]

3D Lensless Radiomicroscope for Charged Particle by Simulation

Hyeyeun Chu[1,2,3], Jae Sung Lee[1,2,3,4*]

Interdisciplincary Program in Bioengineering, College of Engineering, Seoul National Graduate School, Seoul, Korea (Repub. of)[1]

Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National Graduate School, Seoul, Korea (Repub. of)[2]

Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea (Repub. of)[3]

Brightonix Imaging Inc.[4]

*jaes@snu.ac.kr

Abstract

The paper proposes a new method for obtaining 3D autoradiograph images of charged particles using a lensless radiomicroscope. This is achieved through simulation, using two thin phosphor films as a scintillator to capture position and energy information in an optical pixel array. By rotating the tissue sample 180 degrees, 2D autoradiograph images are acquired at each angle, which are then reconstructed to form a 3D image. The intensity of pixels distinguishes between two beta emission sources placed in different parts of the tissue, and the placement of the optical interface affects the intensity difference between the sources. The results indicate that this method is feasible, and can be used to capture beta emission information through a simple optical source. The activity of a fluorine-18 source was calculated using a short video, and the exponential decay curve obtained showed a similar trend to that of a reference F-18 source.

1. 연구 배경

방사선 동위원소와 방사성 의약품 추적은 종양 진단과 분류를 비롯한 핵의학에서 주로 사용된다. 종양 및 단백질의 생체 내 영상을 위해 양전자 방출 단층 촬영 (PET)이 최근에는 널리 사용된다. PET은 감쇄 현상으로 부터 나오는 감마서의 위치와 에너지 정보를 기록하여 전체 영상을 얻게 된다. 하지만 PET이 최근에 널리 사용되는 것에 비하여 그것을 실험 상황과 분자 레벨에서의 이미지에 사용하기에는 제한된 공간 해상도와 검출기 구조의 복잡성이 문제가 된다. 이러한 특성들은 감쇄 현상을 거치지 않은 베타선의 자동방사촬영 기술 개발의 필요성을 야기한다. 이 기술은 베타 입자 및 알파 입자와 같은 양전자의 분포를 직접 추적하며 영상화 하게 되는 방식이다. 베타 입자는 PET에서 감지하는 감마선보다, 생체 조직 내에서 짧은 방사 범위를 가지며, 이를 직접적으로 감지하게 되면 세포 수준에서 더 높은 공간 해상도와 감도를 얻을 수 있다. 그러나 베타 자기 방사법은 2D로 제한되어있다. 3D 공간 정보 획득을 위해서는 여러 개의 얇은 조직으로 얻어진 2D 이미지를 쌓아 누적해야한다. 이 과정은 시간 소모적이고, 시료의 얇은 슬라이스를 제작하는 과정에서 실험 방식의 복잡성을 야기하며, 2D 이미지를 3D로 정합하는 과정에서 공간 왜곡의 문제가 야기된다. 더하여, 현재까지 발전된 방법인 CPET (Charged -Particle Emission Tomography, [1]) 과, 렌즈 없는 방사능 현미경 (LRM, Lensless Radiomicroscope, [2]) 이 제안되었다. 이런 새로운 기술들은 위의 제약을 완화 시키게 되는 방법이다. 이 방법들은 각각 형광 필름으로부터 방사능 입자의 방향을 추적하여 관찰하고, 별도의 섬광체와 렌즈 없이 방사선 동위원소의 추적을 가능하게 한다.

따라서 해당 방법론에서는 렌즈 없이 방사성 원소를 감지하는 디텍터와 형광 섬광체로부터 추적된 방향 정보를 이용하여, 3D 형태의 베타선을 검출하는 디텍터의 시뮬레이션 결과를 다룬다. 이 검출기 시스템은 두장의 얇은 형광 섬광체 필름과 광학 센서로 이루어진다. 시스템 형태와 시뮬레이션 셋팅 방법, 그리고 해당 셋팅으로 이루어진 실험 결과가 이어서 다루어진다.

2.연구 방법

(1) 3D 렌즈리스 방사선 현미경 검출기의 구성

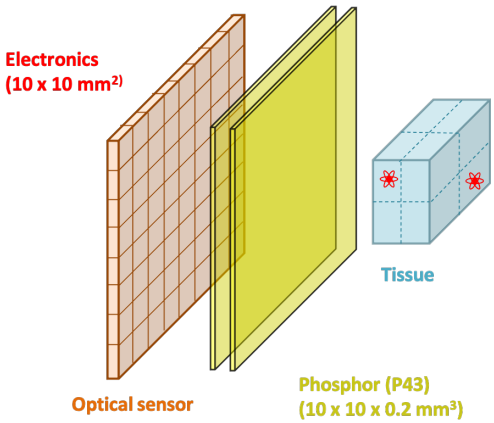


그림 1. 3D 렌즈리스 방사선 현미경 검출기의 형태 및 구성

그림 1에서 나타나듯, 3D 렌즈리스 방사선 현미경 검출기는 섬광체 필름 두개와 광학 센서로 이루어져 있다. 얇은 섬광체 필름 두개는 베타선이 이 필름을 거치면서 방출하는 운동 에너지 정보로부터, 광학 센서를 통해 감지 될 수 있는 빛을 만들어내는 섬광체 역할을 하며 더하여 두 필름의

반응 위치를 통해 베타선의 방향 정보를 얻게 해준다. 또한, 광학 센서인 CCD (Charged Couple Device)나 CMOS (Complementary Metal-Oxide-Semiconductor)는 섬광체에서 나오는 광을 검출 하는 역할을 한다. 각 이벤트의 2D (x, y) 위치 정보와 에너지 값을 획득하여 데이터 분석에 활용한다. 이 때, 각 픽셀에서 축적된 에너지는 해당 위치 정보로 부터 축적된 에너지의 대표값으로 간주하며, 이 정보가 최종적으로 베타 입자의 위치 정보를 얻는 데에 기여한다.

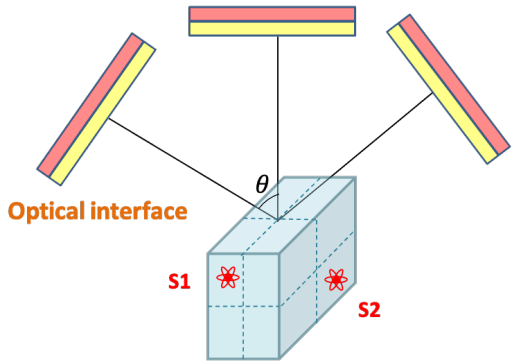


그림 2. 3D 렌즈리스 방사선 현미경 검출기의 작동 원리

이렇게 얻어진 정보를 3D 이미지로 재건하기 위해서는 해당 검출기가 조직이나 세포 샘플을 중심으로 180도로 회전하면서 각 각도에서의 2D 이미지를 얻는 과정이 필요하다. 해당 과정은 그림 2에 설명 되어 있다.

(2) 몬테카를로 시뮬레이션 셋팅

시뮬레이션 툴은 대표적인 Monte-Carlo 시뮬레이션 툴인 GATE V9.1이 사용되었다. 각각의 위치에 배치된 두개의 F-18 양전자 방출 소스가 사용되었으며, 이 두개의 소스가 어떻게 구분 되는지를 통해 해당 검출기의 위치 정보 검출 능력 및 이미지 해상도를 측정할 수 있었다.

(3) 광학센서의 베타선 감지 정확성

광학 센서의 F-18 양전자를 감지 여부를 테스트 하기 위해 F-18 라벨링 된 0.88 uCi FDG 소스가 사용되었고, SONY IMX219 센서가 부착된 RPI 8PM 카메라 V2 모듈로 테스트 하였다.

3. 연구 결과

(1) 2D 이미지

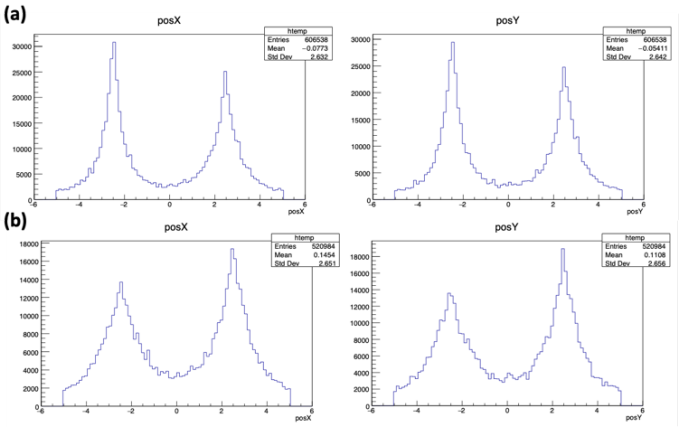


그림 3. 방사선 현미경 검출기의 다른 위치에서의 2D 이미지

2D 이미지는 검출기가 두개의 F-18 소스를 중심으로 -90° 와 +90° 에 위치했을 때를 기준으로 얻어졌다. 소스에서 방출된 양전자의 갯수는 반응한 픽셀의 갯수와 비례하였다. 각 소스는 (x,y) 위치를 기준으로 (-2.5, -2.5) 와 (+2.5, +2.5) 위치에 배정되었고, 검출기 가까이 있는 소스에서 더 많은 이벤트가 감지된 것을 그림 3으로부터 확인할 수 있다. 해당 결과를 통하여, 방사선 현미경 검출기가 회전하는 형태를 가질 때 각 소스의 위치 정보를 오류 없이 반영하고 있음을 알 수 있다.

(2) 광학 센서의 F-18 감쇠 현상 측정 감도

앞서 언급된 카메라를 이용해 5분 길이 동영상의 각 픽셀 수를 획득하여, 각 점을 지수 감쇠 곡선 식을 이용해 피팅하면, F-18 감쇠 곡선과 매우 비슷한 양상을 띄는 것을 알 수 있다. 소스의 최댓값을 정규화 하였을 때 카메라를 통해 얻어진 반응 픽셀 수 곡선과 F-18 감쇠 곡선은 110분, 150분, 180분일 때 각각 0.51, 0.38, 0.31 과 0.50, 0.39, 0.33 만큼의 소스가 감지되었다. 이 결과는 광학센서가 F-18 의 변화를 바르게 반영함을 보여준다. 해당 결과를 통하여 광학 센서를 양전자 검출기로 사용하는 것이 타당함을 알 수 있다.

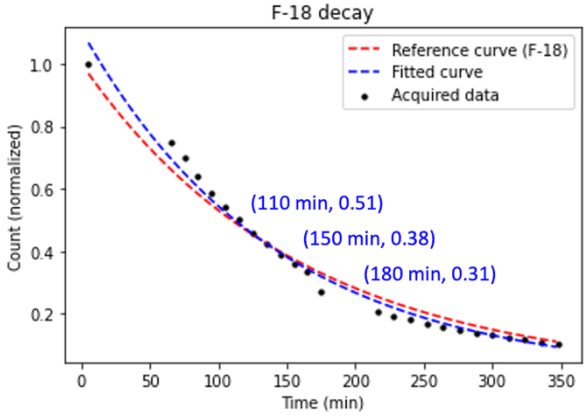


그림 4. CMOS 센서로 얻어진 F-18 소스의 지수 감쇠 와 F-18 소스의 반감기로 얻어진 지수 감쇠 곡선의 비교

4. 결론

해당 연구에서는 광학센서를 이용하여 베타선 검출기를 만드는 데에 있어서 두개의 형광 필름을 적용하고 각 각도에서 2D 이미지를 얻고 이를 통해 3D 이미지로 재건하는 방식을 시뮬레이션을 통해 제안한다. 각 소스의 위치를 구별할 수 있는 검출기의 특성과 F-18 감쇠 정보를 바르게 반영하는 광학센서의 특성을 통하여 해당 방법론이 실제 하드웨어로의 구현 또한 가능할 것임을 확인할 수 있다. 추후 연구는 해당 연구에서 얻어진 2D 이미지를 통해 오류 없이 3D 이미지를 얻고, 각 시뮬레이션 정보를 최적화 하여 더 나은 이미지 해상도를 얻는 방향으로 진행될 것이다.

5. 참고 문헌

[1] Ding, Yijun, Luca Caucci, and Harrison H. Barrett. "Charged-particle emission tomography." *Medical physics* 44.6 (2017): 2478-2489.

[2] Klein, Justin S., Tae Jin Kim, and Guillem Pratx. "Development of a lensless radiomicroscope for cellular-resolution radionuclide imaging." *Journal of Nuclear Medicine* 64.3 (2023): 479-484

[3] Kang, Han Gyu, et al. "Lens implementation on the GATE Monte Carlo toolkit for optical imaging simulation." *Journal of Biomedical Optics* 23.2 (2018): 026003-026003.

P-083

항염 및 항산화 폴리페놀 유도체를 결합한 가돌리늄 MRI 조영제 개발

백아름[1], 양병우[2], 성보경[2], 이상윤[2], 양소현[3], 배강혜[4], 안다빈[4], 조예림[4], 강민성[4], 장용민[1,2,3,4,5,6*]

경북대학교 의공학연구소[1]

경북대학교 의용생체공학과[2]

㈜테라노큐어 R&D센터[3]

경북대학교 의과학과[4]

경북대학교 분자의학교실[5]

경북대학교병원 영상의학과[6]

A newly synthesized polyphenol derivative as a gadolinium MR theragnostic agent with anti-inflammatory and antioxidant effects.

Ah Rum Baek[1], Byeong Woo Yang[2], Bokyung Sung[2], Sang Yun Lee[2], Sohyeon Yang[3], Kanghye Bae[4], Dabin Ahn[4], Yerim Cho[4], Minseong Kang[4], Yongmin Chang[1,2,4,5,6,*]

[1]*Institute of Biomedical Engineering Research, Kyungpook National University*

[2]*Department of Medical & Biological Engineering, Kyungpook National University*

[3]*R&D Center, Theranocure Inc.*

[4]*Department of Medical Sciences, Kyungpook National University*

[5]*Department of Molecular Medicine, Kyungpook National University*

[6]*Department of Radiology, Kyungpook National University Hospital*

[*]ychang@knu.ac.kr

Abstract

The macrocyclic gadolinium contrast agent is a stable substance used for MR diagnosis, but inflammatory diseases like Alzheimer's, rheumatism, and hepatitis are difficult to diagnose. To address this, researchers are studying a specialized target contrast agent combined with a target substance. In this study, polyphenols with anti-inflammatory and antioxidant properties were used to develop contrast agents for inflammation diagnosis. They created new derivatives combined with DO3A and polyphenol as MR contrast agents that added targeted and therapeutic effects against inflammation. Among the three synthesized contrast agents, Gd-G showed antioxidative and anti-inflammatory effects and demonstrated better diagnostic ability than commercial contrast agents. This showed potential as a theranostic agent.

1. 연구 배경

The macrocyclic gadolinium contrast agent has excellent stability, and it is being used for diagnosis using MR. In particular, it is difficult to diagnose inflammatory diseases such as Alzheimer's, rheumatism, and hepatitis. Therefore, a specialized target contrast agent combined with a target substance is being studied. Diagnosis of inflammation present in the early stages of severe disease means an early diagnosis of the disease. In this study, polyphenols, which support anti-inflammatory and antioxidant efficacy, were used to develop contrast agents for the diagnosis of inflammation. New derivatives combined with DO3A and polyphenol were developed as MR contrast agents that added targeted and therapeutic effects against inflammation.

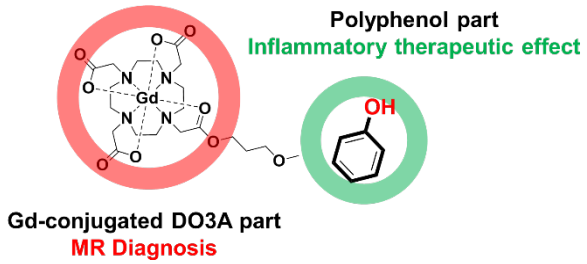


Figure 1. Synthesis of gadolinium complex of the DO3A-Polyphenol Derivatives conjugate. (Gd-F, Gd-C and Gd-G)

2.연구 방법

The synthesized compounds were confirmed by analytical spectroscopic methods (NMR, HR-MS). The relaxivity studies were performed by a Signa Architect 3.0 T system (128 MHz, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). In vivo MR imaging studies were performed by 3.0 T unit (Magnetom Tim Trio, Siemens, Germany). The inflammatory animal models were produced by intramuscular injected with LPS (5 mg/kg, 40 μL) into the left thigh muscle. The T_1-weighted coronal imaging parameters for spin-echo are as follows: repetition time (TR) = 385, TE = 10, field of view (FOV) = 70 mm, 192 × 134 matrix size, 1.0 slice thickness, numbers of acquisition (NEX) = 8, spacing = 0.1, and scan time = 3 min 28 sec.

3. 연구 결과

The polyphenols used in the study are insoluble substances. On the other hand, the newly synthesized gadolinium complex exhibits excellent solubility. Polyphenol MR contrast agents with increased solubility could be studied through intravenous injection. Oral administration requires digestion, absorption, metabolism, and tissue delivery processes, but intravenous injections are delivered directly to the blood vessels. So we can expect the effect quickly in small quantities. Gadolinium complexes exhibit relaxivity and stability similar to commercial contrast agents (Table 1, Figure 2). This shows the stability of the overall structure and the linker connecting the two parts. Among them, Gd-G has the best ability to remove free radicals (Figure 3). The chemiluminescence images (Figure 4) show anti-inflammatory and antioxidant effects in vivo. The Gd-G administration MR image of the LPS-induced inflammatory model showed a CNR difference between Gd-G and Gd-BT-DO3A, and Gd-G was contrasted even after 3 hours (Figure 5). This shows better inflammatory diagnosis ability than Gd-BT-DO3A.

Table 1. Relaxivities and octanol-water partition coefficients of Gd-F, Gd-C, Gd-G, Gadovist®, Dotarem®, Magnevist®, and Primovist® in water, PBS and HSA at 3.0 T, 293 K.

Compounds	r1 (mM-1S-1)			r2 (mM-1S-1)			log P
	Water	PBS	HSA	Water	PBS	HSA	oct/wat
Gd-F	3.70 ± 0.21	3.94 ± 0.06	4.11 ± 0.08	4.35 ± 0.21	4.30 ± 0.10	7.29 ± 0.08	-1.40
Gd-C	4.16 ± 0.22	4.41 ± 0.07	4.82 ± 0.10	4.82 ± 0.27	5.41 ± 0.13	10.11 ± 0.11	-0.91
Gd-G	4.76 ± 0.30	4.13 ± 0.09	4.53 ± 0.07	5.85 ± 0.44	6.83 ± 0.32	12.19 ± 0.19	-0.74
Gadovist®	3.80 ± 0.16	4.57 ± 0.06	4.30 ± 0.08	4.62 ± 0.15	5.20 ± 0.05	6.51 ± 0.07	-3.13
Dotarem®	3.33 ± 0.14	3.99 ± 0.04	-	3.87 ± 0.14	4.31 ± 0.15	-	-3.09
Magnevist®	3.77 ± 0.20	4.59 ± 0.07	-	4.55 ± 0.29	5.50 ± 0.07	-	-
Primovist®	6.07 ± 0.22	7.46 ± 0.08	-	6.86 ± 0.20	8.27 ± 0.05	-	-3.19

Values were expressed as mean ± SD (n=3)

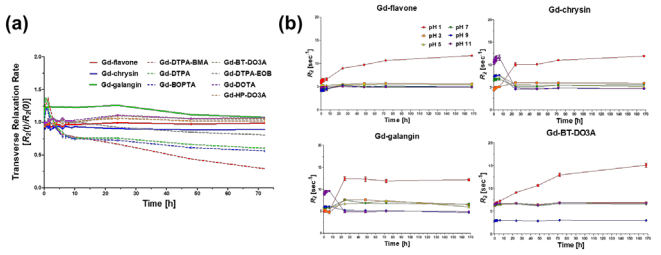


Figure 2. Transmetalation kinetics stability of 1 mM Gd-F, Gd-C, Gd-G and commercial MR contrast agents by $R_2(t)/R_2(0)$ as a function of time at 3 T for 72 h. (GE, Architect, 3 T)

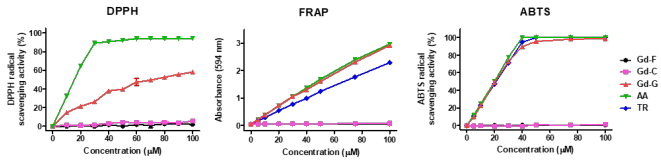


Figure 3. Radical scavenging effect experiment. (a) DPPH, (b) FRAP, (c) ABTS

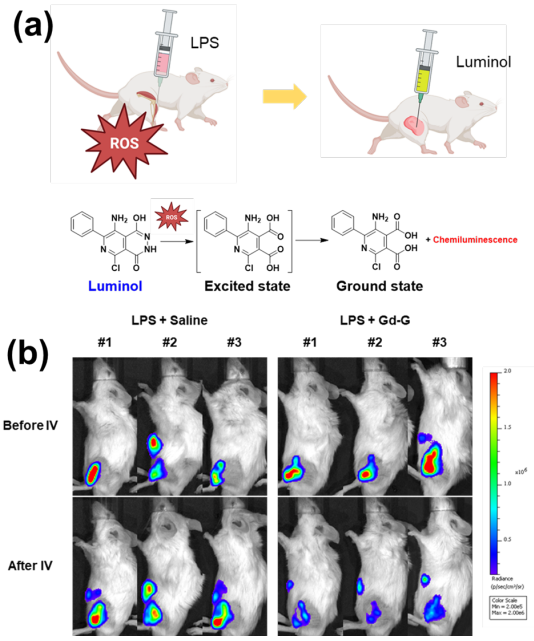


Figure 4. The Chemiluminescence probe, for detecting reactive oxygen (and nitrogen) species. (b) Chemiluminescence images of ROS using L-012.

Among the three polyphenols, antioxidant and anti-inflammatory effects of G have been studied a lot, but most of them were studies on oral or abdominal administration. Among them, Gd-G was developed as an intravenous injection based on high solubility, and showed efficacy against antioxidants and anti-inflammatory with a small amount of administration. This proved that the efficacy of the main substance, not the G metabolite, was also excellent. In addition, in the MR inflammatory diagnosis evaluation, Gd-G showed specific target improvement and improved duration for lesions and showed better inflammatory diagnosis ability than Gd-BT-DO3A. Therefore, Gd-G is theragnostic agent that has both diagnostic and therapeutic effects for inflammation.

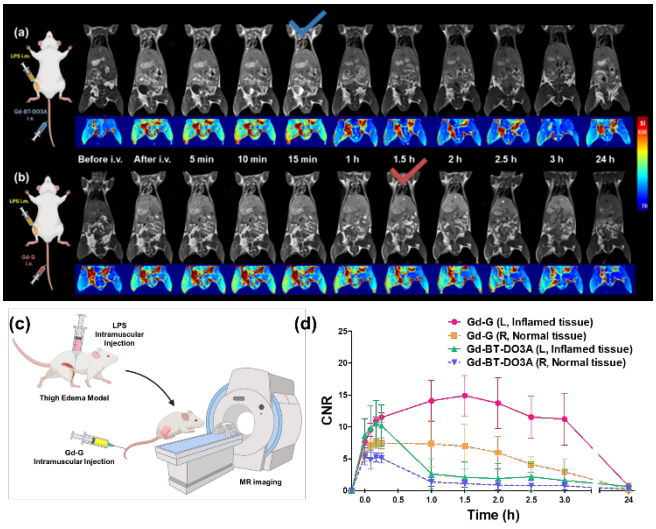


Figure 5. T_1-weighted whole body MR images of LPS-induced inflammation animal model obtained after the

intravenous injection of (a) Gd-BT-DO3A (Gadovist®) and (b) Gd-G, respectively (0.1 Gd mmol/kg, n = 3 for each group). (c) Evaluation of MR diagnostics in an LPS-induced mouse model of inflammation (d) Contrast-to-noise ratio (CNR) of T_1-weighted whole body MR images obtained after Gd-BT-DO3A (Gadovist®) and Gd-G the intravenous injection. Normal tissue (right leg) and inflamed tissue (left leg).

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF), Korea government (MSIT) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2021R1A4A1029433)

5. 참고 문헌

[1] Yang, B.W.; Yang, S.; Kim, S.; Baek, A.R.; Sung, B.; Kim, Y.-H.; Lee, J.T.; Lee, S.Y.; Kim, H.-K.; Choi, G.; et al. Flavonoid-Conjugated Gadolinium Complexes as Anti-Inflammatory Theranostic Agents. Antioxidants 2022, Vol.11, p. 2470.

P-084

유리 피판 혈류 모니터링을 위한 피부 부착형 초음파 프로브

김영건[1], 하홍현[1], 류연희[3], 이수진[3], 이승철[5], 임채은[5], 김준혁[4], 문석호[4], 김형함[1,2*]

포항공과대학교 IT융합공학과[1]

포항공과대학교 전자전기공학과[2]

가톨릭대학교 의생명건강과학과[3]

가톨릭대학교 성형외과[4]

성산연구소[5]

Patch-type ultrasound probe for free flap blood flow monitoring

Yeonggeun Kim[1], Honghyeon Ha[1], Yeon Hee Ryu[3], Su Jin Lee[3], Seung Cheol Lee[5], Chaeieun Lim[5], Jun Hyeok Kim[4], Suk-ho Moon[4], Hyung Ham Kim[1,2*]

Department of Convergence IT Engineering, Pohang University of Science and Technology, Korea[1]

Department of Electrical Engineering, Pohang University of Science and Technology, Korea[2]

Department of Biomedicine & Health Sciences, The Catholic University of Korea, Korea[3]

Department of Plastic & Reconstructive Surgery, The Catholic University of Korea, Korea[4]

SEONGSANLAB Co., Ltd, Korea[5]

[*]david.kim@postech.ac.kr

Abstract

Recently, patch-type ultrasound probes have been developed for real-time blood flow monitoring. Previous ultrasound imaging required operators to scan the target making continuous monitoring difficult. In particular, free flap surgery, which is a kind of the tissue restoration, needs to monitor blood flow in the flap frequently because the failure of connection evokes the necrosis of the flap. In addition, the physical dimension of the vessel in the flap is in the submillimeter range, so high-resolution ultrasound is required to visualize the blood flow in such a fine vessel. In this study, we suggest a patch-type ultrasound probe miniaturized with compact housing and used for continuously monitoring the free flap after surgery. We expect the suggested solution to be a promising tool for monitoring biosignals with continued use.

1. 연구 배경

유리피판술은 조직 복원 수술 방식 중 하나로, 피판으로 혈액의 공급을 유지시키며 피부 조직을 이식하는 방식이다. 피판과 함께 분리된 혈관은 결손 부위의 혈관과 문합되어 피판 내로 혈액의 공급을 가능하게 한다. 하지만, 혈관의 문합이 정상적으로 이루어지지 않은 경우, 피판으로 혈액 공급이 원활히 이루어지지 않게 되고 이는 곧 피판의 괴사로 이어진다. 따라서, 유리피판술의 성공을 위해 주기적으로 피판 내 혈류의 흐름이 정상적으로 이루어지고 있는지 확인하는 과정이 요구된다.

피판 내 혈류를 확인하는 방법으로 다양한 기술이 있으나, 비침습식으로 혈관을 확인할 수 있는 초음파 기반 기술들이 널리 활용되고 있다. 초음파 기반의 도플러 효과 (Doppler effect)는 움직이는 물체에 의해 초음파가 반사될 때 주파수가 변하는 현상으로, 변화되는 정도를 관찰하여 속도 등을 도출해낼 수 있으며, 이러한 원리를 기반으로 컬러 도플러 이미지 (Color Doppler image) 혹은 스펙트럴 도플러 이미지 (Spectral Doppler image)를 획득할 수 있다. 컬러 도플러 이미지는 도출한 주파수 변화를 초음파 이미지에 적용하여 혈류의 방향 및 속도를 색으로 나타내 혈류의 흐름을 육안으로 쉽게 확인할 수 있게 해주며, 스펙트럴 도플러 이미지는 주파수 변화를 정량적으로 나타내어 혈류 흐름의 변화를 실시간으로 확인할 수 있게 한다.

초음파 이미지를 활용해 혈류의 흐름을 모니터링하는 경우, 초음파 프로브 및 이미징 시스템이 필수적이다. 초음파 프로브는 초음파의 입출력을 구현하는 센서이며, 이미징 시스템은 초음파 데이터 처리를 통해 이미지를 구현한다. 하지만, 초음파 이미지를 얻기 위해서는 환부를 초음파 프로브로 스캔하는 작업이 필수적이며, 이는 사용자가 이미지를 얻을 때마다 직접 장치를 작동해야 함을 의미한다. 피판 내의 혈류 모니터링과 같이 주기적인 관찰이 필요한 경우 역시 사용자가 주기적으로 직접 진단을 해야 하므로 같은 단점을 가지고 있으며, 이를 해결하기 위해 최근 실시간 초음파 영상 기반 진단을 위해 피부 부착형 초음파 프로브가 개발되고 있다 [1, 2, 3]. 하지만 제안되고 있는 피부 부착형 초음파 프로브는 제작 과정이 까다롭고 음향 성능이 미세 혈관을 감지할 수 있을 정도로 좋지 않아 유리피판 혈류 모니터링에 한계가 있다.

이번 연구에서는, 기존 활용되고 있는 초음파 프로브를 소형화하여 피부 부착형으로 구현함으로써 유리피판의 혈관을 실시간으로 모니터링할 수 있는 초음파 프로브를 개발하고자 한다. 제작된 초음파 프로브는 이미징 시스템과 함께 유리피판 혈류 모니터링을 위해 적용하여 실제 구동 가능 여부를 확인하였으며, 부착된 상태에서 일정 시간동안 실시간 혈류 모니터링이 가능함을 확인하였다. 이를 통해 미세 혈관에 대해 초음파 이미징 기반 실시간 모니터링을 위한 방법을 제시하고, 제시한 기술을 토대로 초음파 이미지 기반 자가 진단 및 원격 진료 등의 보편화에 큰 기여를 할 수 있을 것으로 예상된다.

2. 연구 방법

피부 부착형 초음파 프로브를 위한, 기존 초음파 프로브의

소형화 전략은 다음과 같다. (1) FPCB 및 케이블 어셈블리의

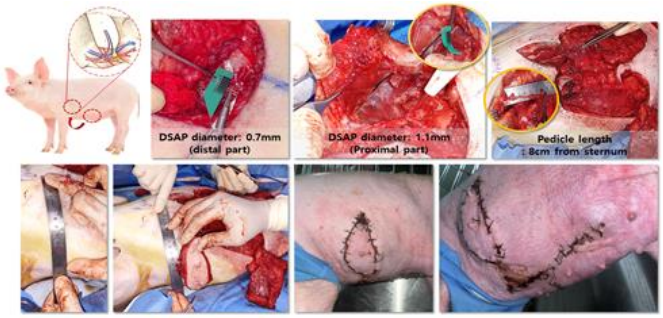


그림 1. 전임상 유리피판술 재현 결과

직접 연결, (2) FPCB 재배치, (3) backing block 제거. 초음파 프로브의 내부는 초음파를 발진하는 부분과 초음파 신호를 전달하기 위한 회로 부분으로 나눌 수 있다. 초음파 발진부에서는 복수의 소자로 나누어진 압전 물질을 통해 초음파를 입출력할 수 있으며, 압전 소자로부터 신호를 입출력 받기 위해 FPCB가 적용된다. FPCB는 케이블 어셈블리를 통해 시스템 연결을 위한 커넥터로 연결되는데, 이 때, FPCB와 케이블 어셈블리의 연결을 최소의 공간에서 구현함으로써 기존 초음파 프로브 대비 부피를 감소하였다. 또한, FPCB의 배치 역시 효율적으로 구현하기 위해 초음파 프로브의 하우징 설계를 조정하였으며, 큰 부피를 차지하는 backing block을 제거하였다.

소형화된 초음파 프로브는 패치 어댑터를 통해 피부

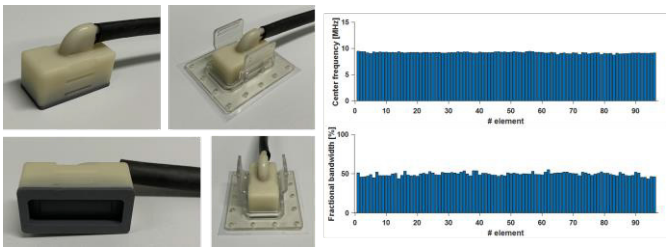


그림 2. 피부 부착형 초음파 프로브 및 성능

부착을 구현할 수 있게 하였다. 패치 어댑터는 40 cm x 50 cm의 부착면을 가져 안정적으로 피부에 부착할 수 있도록 하였으며, 초음파 프로브와 2단계로 연결되도록 구현하여

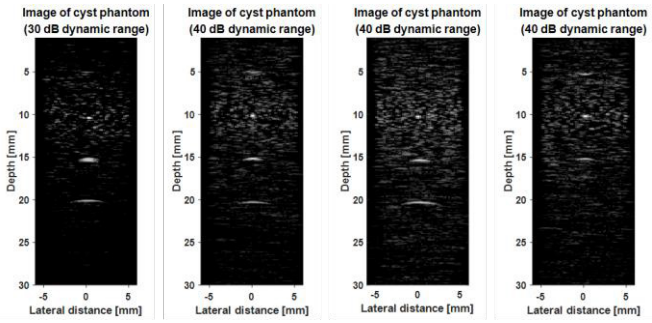


그림 3. Field-ii 시뮬레이션을 통한 고산란도 이미지 구현 (산란체 크기: 왼쪽부터 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 mm, 산란체 위치: 10, 15, 20 mm)

환부의 스캔 및 부착을 단계적으로 이루어질 수 있게 하였다.

제작된 피부 부착형 초음파 프로브는 초음파 이미징 시스템 (DEEPSOUND P5, 성산연구소)과 함께 전임상 실험에 적용되었다. Minipig superior epigastric artery perforator (SEAP) flap 모델이 재현되었으며 (그림 1), 환부에 초음파 프로브를 부착하여 컬러 도플러 이미지를 확보하였다. 또한,

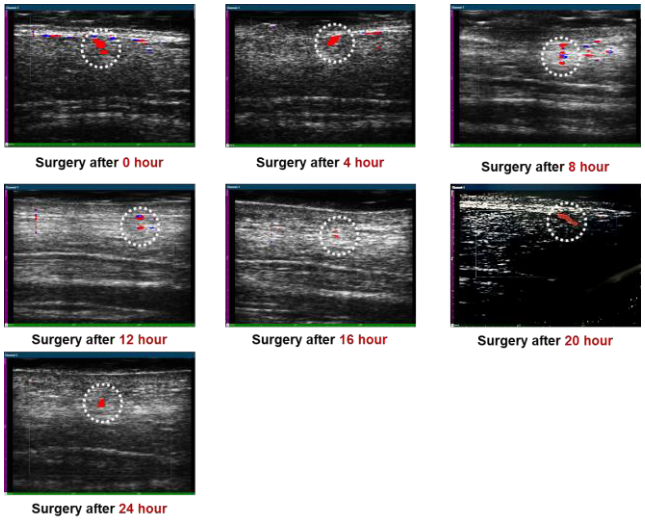


그림 4. 24 시간 유리피판 혈류 모니터링 측정 결과 (4 시간 주기 결과)

실시간 모니터링 가능 여부를 확인하기 위해 2 시간 주기로 24 시간동안 이미지를 확보하였으며, 추가로 2 시간 연속 데이터 측정을 진행하였다.

3. 연구 결과

제작된 피부 부착형 초음파 프로브는 그림 2와 같으며, 소형화를 통해 최종적으로 15 cm x 31 cm x 15.3 cm 크기임을 확인하였다. 음향 성능 측정 결과, -6 dB 중심 주파수 및 대역폭이 9.2 MHz, 49%이었으며, field-ii 시뮬레이션을 통해 고산란 이미지를 구현함으로써 200 μm



그림 5. 2시간 연속 모니터링 결과

크기의 산란체 이미징이 가능함을 확인하였다 (그림 3).

피부 부착형 초음파 프로브는 재현된 minipig flap model의 환부에 부착되었으며, 스캔을 통해 피판 혈류의 위치를 찾은 후 패치 어댑터를 통해 고정되었다. 이를 통해 피판 혈관이 나타나는 컬러 도플러 이미지를 확보하였으며, 2 시간 주기 24 시간 측정 결과 정상적으로 작동함을 확인하였다 (그림 4). 초음파 빔이 혈관과 수직 교차하여 접하는 경우, 혈관의 단면 형태로 이미지 상에 나타나게 되는데, 컬러 도플러 이미지 확인 결과, 이와 같은 형태로 혈관의 이미지가 나타났으며, 이러한 경우 맥박에 맞추어 혈관의 이미지가 변화하는 것을 통해 혈관임을 판별할 수 있었다. 또한 연속 데이터를 확보하기 위해 추가 실험을 진행하였으며, 2 시간 동안 데이터를 확보한 경우에도 피판의 혈류가 정상적으로 관찰됨을 확인하였다 (그림 5). 이번 연구를 통해 진단 시 작업자가 필수적이었던 초음파 영상 진단을 작업자가 없는 환경에서 구현하였으며, 또한, 실시간으로 구현하여 자가 초음파 진단의 보편화에 큰 기여를 할 수 있을 것으로 예상한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF)와 Korea Medical Device Development Fund grant의 지원을 받아 수행하였음. (2020R1A6A1A0304790221 and RS-2020-KD000140)

5. 참고 문헌

[1] Hu, Hongjie, et al. "A wearable cardiac ultrasound imager." *Nature* 613.7945 (2023): 667-675.
[2] Wang, Chonghe, et al. "Continuous monitoring of deep-tissue haemodynamics with stretchable ultrasonic phased arrays." *Nature Biomedical Engineering* 5.7 (2021): 749-758.
[3] Wang, Chonghe, et al. "Monitoring of the central blood pressure waveform via a conformal ultrasonic device." *Nature Biomedical Engineering* 2.9 (2018): 687-695.

P-085

멀티 모달 MRI 영상에서의 희소 정준상관기법 기반 피쳐 선택법

정지원 [1] , 박현진 [1*]
성균관대학교 전자전기컴퓨터공학과 [1]

Sparse canonical correlation analysis based feature selection in multi-modal MRI images

Jiwon Jung[1] , Hyunjin Park[1*]
Department of Electrical and Computer Engineering, Sungkyunkwan University, Korea
[*]hyunjinp@skku.edu

Abstract

Glioma is the most common brain tumor that occurs in glial cells and early detection and establishment of treatment plans according to grades are important. Magnetic Resonance Imaging (MRI), a non-invasive test method, is used to diagnose glioma. Tumors can be analyzed more accurately through MRI taken with various modalities such as T1, T2, and FLAIR. In addition, for high-dimensional data, using appropriate feature selection methods can be expected to improve the learning speed and performance of the downstream learning models. In this study, after extracting radiomics features of MRI images (T1, T2, T1ce, FLAIR), feature selection was performed using sparse canonical correlation analysis (sCCA) for each modality and the learned model combined features to classify the grade of Glioma. The accuracy of feature selection using sCCA was 0.85, showing higher performance than that of the competing least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) feature selection method.

1. 연구 배경

신경교종(Glioma)은 신경교세포에서 발생하는 가장 흔한 뇌종양이며, 전체 암의 약 2%를 차지한다. 국제 보건기구(WHO)의 기준에 따르면 악성도에 따라 HGG(High grade glioma)와 LGG(Low grade glioma)로 분류된다.[1] 등급이 높으면 종양의 성장 속도가 빠르며 공격적인 특성을 가지기 때문에 조기 발견과 등급에 따른 적절한 치료계획 수립이 매우 중요하다. [2]

신경교종 진단에서 자기공명영상(MRI)은 비침습적인 검사 방법 중 하나이다. 자기공명영상은 T1, T2, FLAIR 등 여러가지 기법을 사용하여 뇌의 구조를 파악하고, 종양의 위치, 크기, 형태 등을 정확하게 분석할 수 있다. 이를 통해 종양의 진단 및 분류에 중요한 역할을 한다. T1 영상은 해부학적 정보를 제공하는데 유용하며, T2 와 FLAIR 영상은 병변을 발견하는데 유용하다.[3]

sCCA(sparse Canonical Correlation Analysis)는 두 개 이상의 데이터 집합 사이의 상관관계를 찾아내기 위한 기법이다. 기존 CCA(Canonical Correlation Analysis) 기법과 유사하지만, 정규화를 적용하여 상관관계를 찾아낸다.[4] sCCA 는 정규화 기법을 적용하기 때문에 피처 사이의 상관관계가 낮은데, 상관관계가 낮은 피처들을 선택함으로써 모델의 복잡도를 줄이고 성능을 향상시키는데 도움이 된다.

본 연구에서는 T1, T2, T1ce 와 FLAIR 의 3 차원 MRI 영상에서 라디오믹 피처들을 추출한 후, sCCA 에 기반한 feature selection 후 기계학습 모델을 이용하여 신경교종의 등급을 분류하고자 한다.

2.연구 방법

Brain Segmentation Challenge (BRATS) 데이터를 사용하였으며, 210 명의 HGG (High Grade Glioma) 환자, 75 명은 LGG (Low Grade Glioma) 환자로 총 285 명의 환자 데이터가 제공되었다. [5~8]

그림 1 은 본 논문의 연구 방법에 대한 간단한 구조이다.

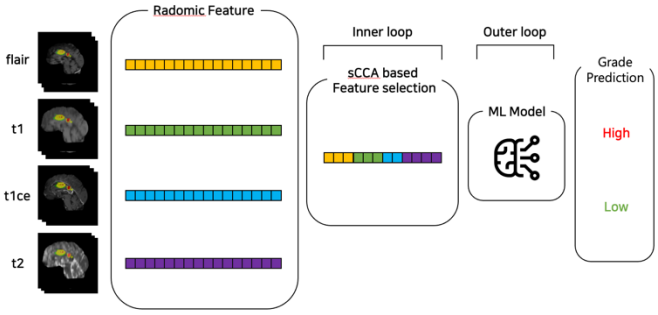


그림 1. 모델의 구조

본 논문에서는 괴사 부위와 조영 증강되지 않는 종양, 조영 증강 종양, 부종 부위로 구성된 관심 영역 3 가지를 각각의 모달리티에 대한 라디오믹(Radiomic) 피처를 추출하여 학습에 이용하였다. 한 환자 당 라디오믹 피처 수는 468 개로, 종양 크기와 모양에 관한 피처 24 개, 히스토그램에 관한 피처 228 개, 텍스쳐에 기반한 피처 216 개(192 개의 Gray level cooccurrence [GLCM]과 24 개의 intensity size-zone [ISZ])로 구성되어있다.

모델의 일반화된 성능을 측정하기 위하여 nested 교차검증을 사용하였다. Inner loop 에서는 추출한 피처들의 차원 수를 줄이기 위한 방법으로 사용한 sCCA (sparse Canonical Correlation Analysis)의 파라미터를 조절하였다. 본 연구에서 소문자 알파벳은 벡터, 대문자 알파벳은 행렬으로 정의한다. $A = [a_1, a_2, \dots, a_n] \in R^{n \times p}$는 Flair 영상에 대한 특징 행렬, $B = [b_1, b_2, \dots, b_n] \in R^{n \times p}$는 T1 영상에 대한 특징 행렬, $C = [c_1, c_2, \dots, c_n] \in R^{n \times p}$는 T1ce 영상에 대한 특징 행렬, $D = [d_1, d_2, \dots, d_n] \in R^{n \times p}$는 T2

영상에 대한 특징 행렬이며, $E = [e_1, e_2, \dots, e_n] \in R^{n\ x\ 1}$는 신경교종 등급에 해당하는 타겟 벡터이며, n 은 환자 수, p 는 추출된 피처 수에 해당한다. 본 논문에서는 각 모달리티에 대한 라디오믹 피처와 신경교종 등급 사이의 연관성을 찾기 위해,

$$\max_{a,b,c,d,e} \quad a^TA^TBb + a^TA^TCc + a^TA^TDd + a^TA^TEe + b^TB^TCc + b^TB^TCc + b^TB^TDd + b^TB^TEe + c^TC^TDd + c^TC^TEe + d^TD^TEe$$
$$s.t \quad a^TA^TAa \le 1, \quad b^TB^TBb \le 1, \quad c^TC^TCc \le 1, \quad d^TD^TDd \le 1,$$
$$a \le c_1, \quad b \le c_2, \quad c \le c_3, \quad d \le c_4 \tag{1}$$

수식 (1)에 페널티 식을 추가하여 Aa, Bb, Cc, Dd, Ee 사이의 최대 상관관계를 가지는 A, B, C, D 의 선형 조합을 찾았다. 수식 (1)에서의 $\|a\| \le c_1, \|b\| \le c_2, \|c\| \le c_3, \|d\| \le c_4$ 는 모달리티별로 소수의 관련 특징들만 선택되도록 희소성을 제어하기 위한 제약 조건이다.

Outer loop 에서는 sCCA 를 이용해 추출된 피처 벡터들을 이용하여 support vector machine (SVM) 분류기를 적용하여 성능을 평가하고, lasso 피처 추출 방법과 비교하였다.

3. 연구 결과

표 1 은 sCCA 를 사용하여 선택된 피처들을 이용하여 5 개의 폴드에서 진행한 모델의 평균 성능을 보여준다. sCCA 를 이용하여 특정한 피처 추출하고 각 모달리티에서 추출된 피처들을 결합하여 학습하는 것이 정확도 0.8591 로 가장 높은 성능을 보여주었다.

표 2 는 Lasso 를 사용하여 선택된 피처들을 이용하여 5 개의 폴드에서 진행한 모델의 평균 성능을 보여준다. Flair 영상에서 Lasso 를 이용하여 선택된 피처들로 학습한 모델이 정확도 0.82 로 신경교종 분류에서 우수한 성능을 보인다.

정확도와 정밀도는 sCCA 를 이용한 피처 추출 방법이 대체적으로 높고 p-value 또한 대체적으로 낮아 유의미한 결과를 보여주고 있다. 반면에 재현률은 Lasso 를 이용한 피처 추출 방법이 높게 나타난다.

	정확도	정밀도	재현률	R	p-value
Flair	0.8280	0.8352	0.9517	0.5231	4.02e-05
T1	0.8280	0.8205	0.9523	0.5242	9.68e-05
T1ce	0.8385	0.8473	0.9571	0.5539	0.0001
T2	0.8526	0.8423	**0.9714**	**0.5976**	**8.31e-06**
Combined	**0.8591**	0.8452	0.9617	0.5923	0.0012

표 1. sCCA 를 이용한 모델 성능

	정확도	정밀도	재현률	R	p-value
Flair	**0.8280**	0.7983	0.9904	0.4465	0.0037
T1	0.8070	0.7967	0.9952	0.4483	0.0220
T1ce	0.8105	**0.8052**	0.9809	**0.4503**	0.0219
T2	0.7894	0.7778	**1.0**	0.3924	**0.0046**
Combined	0.7824	0.7785	0.9857	0.3530	0.0583

표 2. Lasso 를 이용한 모델 성능

4. Acknowledgements

This study was supported by National Research Foundation (NRF-2020M3E5D2A01084892), Institute for Basic Science (IBS-R015-D1), ITRC support program (IITP-2023-0-01798), AI Graduate School Support Program (2019-0-00421), ICT Creative Consilience program (IITP-2023-2020-0-01821), and the Artificial Intelligence Innovation Hub program (2021-0-02068).

5.참고 문헌

[1] M.J. van den Bent et al., “Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951,” Journal of clinical oncology, vol. 31, no. 3, pp. 344–350, 2013.

[2] Choi, S. G., & Sohn, C. B. Detection of HGG and LGG Brain Tumors using U-Net. Medico-legal Update, 19(1), 2019.

[3] 김재형. (2009). T1, T2 강조영상, FLAIR 영상의 임상적용. Investigative Magnetic Resonance Imaging, 13(1), 9-14.

[4] Hardoon, D.R., Shawe-Taylor, J. Sparse canonical correlation analysis. *Mach Learn* **83**, 331–353 (2011). https://doi.org/10.1007/s10994-010-5222-7

[5] B. H. Menze et al., “The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (BRATS),” IEEE transactions on medical imaging, vol. 34, no. 10, pp. 1993–2024, 2014.

[6] S. Bakas et al., “Advancing the cancer genome atlas glioma MRI collections with expert segmentation F1 labels and radiomic features,” Scientific data, vol. 4,no.1,pp. 1-13,2017.

[7] S. Bakas *et al.*, “Segmentation labels and radiomic features for the pre-operative scans of the TCGA- LGG collection,” *The cancer imaging archive*, vol. 286, 2017

[8] Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, Soo D. 2009. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. Magnetic Resonance in Medicine 62:1609–1618 DOI 10.1002/mrm.22147.Classification.

P-086

미디어파이프 기술을 이용한 운동 카운터 기술개발

이현종[1] , 김석진[3] , 진승모[2] , 김재학[2] , 김호진[1] , 김정환[2*]

국립재활원 임상재활연구과[1]

국립재활원 운동재활연구과[2]

국립재활원 장애인건강검진센터[3]

Development of Exercise Counter Technology Using MediaPipe Technology

Hyun Jong Lee[1], Seck Jin Kim[3], Seung Mo Jin[2], Jea Hak Kim[2], Hogene Kim[1], Jung Hwan Kim[2*]

1National Rehabilitation Center, Department of Clinical Research for Rehabilitation

2National Rehabilitation Center, Department of Rehabilitation Exercise

3National Rehabilitation Center, Health Screening Center

*view1492@gmail.com

Abstract

Due to the recent development of artificial intelligence technology, many camera-based motion analysis systems have been developed, and many studies are being conducted using them. Many studies have found effective results in upper limb rehabilitation using an AI-based motion analysis system. In this study, an exercise counter technology for the disabled with spinal cord injury was developed using mediapipe technology. In the case of the motion analysis counter system, the number of operations is countered for three movements: chest press, rat pull down, and arm curl. In order to catch the motion counter using the user's rotational movement, the motion counter was performed using four values of x, y, z, and w of the Unity program. In the case of chest press, if x<0, z>0, and w>0.5 were exceeded based on the L_elbow x, w, and z values, the counter was performed once, and if x>0.5, z<0.5, and w<0, the reset was performed. In the case of rat pull-down, the counter y>0, w<0 was performed based on the L_elbow y and w values, and y<0, w>0 was reset. In the case of the arm curl, when the L_wrist exceeds the L_elbow position, it is counted once, and on the contrary, when it goes down, it is reset. The motion analysis system developed has a 20-inch monitor in front of it and a 2D camera that can photograph users is attached directly under the monitor. This study developed a program to conduct user motion analysis and check the number of exercises based on Mediapipe developed by Google. The three programs developed and in the case of rat pull-down and arm curl, the number of operations becomes the counter without any problem even if taken from the front.

1. 연구 배경

척수손상은 중추신경계의 손상으로 인해 다양한 신체 기능의 상실을 일으키는 장애이다. 척수손상 환자는 감각, 운동, 자율신경계 등 다양한 기능에서 손상을 입어 일상생활에 많은 제약이 따르며, 일상생활의 질 향상을 위해 다양한 재활치료가 필요하다

활발한 상지운동 프로그램은 SCI 환자의 근력, 운동 범위, 기능을 향상시킬 수 있으며, 심혈관 건강 개선과 어떤 통증, 회전근개 손상과 같은 2차 합병증의 위험을 줄일 수 있다고 하였으며 안전한 상지운동을 위해서는 밴드를 이용한 저항성 운동을 많이 하고 있다

최근 인공지능 기술의 발전으로 인하여 카메라기반 동작분석 시스템이 많이 개발되었고 이를 이용하여 미러테라피를 진행하는 연구들이 많이 진행되고 있다. 많은 연구에서 AI기반 동작분석 시스템을 이용하여 상지 재활치료에 효과적인 결과를 보았다.

본 연구에서는 미디어파이프 기술을 이용한 척수손생 장애인 운동 카운터 기술을 개발하였다.

2.연구 방법

본 연구에 사용한 인공지능 시스템은 구글사에서 개발한 MediaPipe를 이용하여 개발였다. MediaPipe의 경우 33개의 인체 관절 포인트를 자동으로 잡게 되며 가벼운 소프트웨어로 개발되어 있다보니 CPU만으로도 프로그램 작동이가능하다.

개발된 프로그램은 다음과 같이 만들어 졌으며 정면에 있는 웹캠을 통하여 사람들 촬영하고 동작을 분석 할 수 있도록 하였다.

프로그램에서는 사용자의 모습이 스켈레톤 형식으로 투영되도록 하여 동작에 대한 시각적 피드백을 주도록 하였고 사용자의 운동 흥미를 위하여 운동 동작 횟수를 카운터 할 수 있는 기능과 칼로리를 계산할 수 있는 기능을 만들어 놓았다.

동작분석 카운터 시스템의 경우 체스트프레스, 렛풀다운, 암컬 3가지 동작에 대해서 동작횟수 카운터를 하도록 만들었다.

사용자의 회전 움직임을 이용해 동작 카운터를 잡기위하여 유니티 프로그램의 x, y, z, w 4가지 값을 사용해서 동작

카운터를 하였다.

체스트프레스의 경우 L_elbow x, w, z값을 기준으로 x<0, z>0, w>0.5를 넘어가면 1회 카운터를 하도록 하였고 x>0.5, z<0.5, w<0을 지나가면 리셋이 되도록 하였다.

렛풀다운의 경우 L_elbow y, w 값을 기준으로 y>0, w<0 카운터를 하고 y<0, w>0 리셋이 되도록 하였다.

암컬 동작의 경우 L_wrist가 L_elbow 위치를 넘어가면 1회 카운터 되도록 하였고 반대로 아래로 내려가면 리셋이 되도록 하였다.

개발한 동작분석 시스템은 20인치 모니터를 정면에 두고 모니터 바로 밑에 사용자를 촬영할 수 있는 2D 카메라를 부착하였다.

3. 연구 결과

본 연구는 구글사에 개발한 Mediapipe를 바탕으로 사용자 동작분석을 진행하고 운동횟수를 체크하는 프로그램을 개발하였다.

개발한 3가지 프로그램은 그림과 같이 개발하였으며 랫풀다운 동작과 암컬동작의 경우 정면에서 촬영하여도 동작의 횟수가 문제없이 카운터가 되는 것을 볼 수 있다.

하지만 체스트프레스의 경우 앞으로 미는 동작이다 보니 정면 카메라에서 엘보의 움직임을 정확하게 측정을 못하는 듯하였다. 동작감지가 조금 불안정하게 보이긴 하였으나 실제 횟수 카운트에는 문제없이 체크 되는 것을 볼 수 있었다.

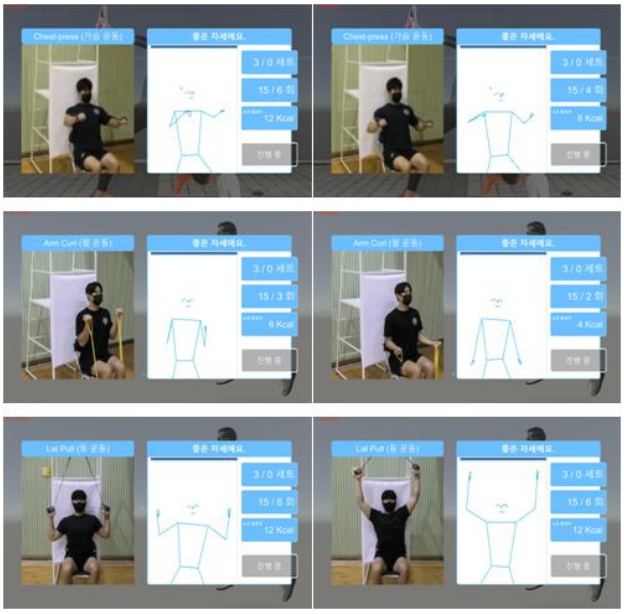


그림 1 개발한 프로그램 체스트프레스, 암컬, 렛풀다운 왼쪽 카운터, 오른쪽 리셋

4. Acknowledgements

This study was supported by a grant from the Translational R&D Program on Smart Rehabilitation Exercises TRSRE-IN14, National Rehabilitation Center, Ministry of Health & Welfare, Korea

5.참고 문헌

[1] L. Lili, K. S. Sunnerhagen, T. Rekand, and M. Alt Murphy, “Associations between upper extremity functioning and kinematics in people with spinal cord injury.” *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, Vol 18. No1, p147-158, 2021

[2] K. Jong-Wook, C. Jin-Young, H. Eun-Ju and C. Jae-Ho. "Human Pose Estimation Using MediaPipe Pose and Optimization Method Based on a Humanoid Model" *Applied Sciences* Vol 13, No. 4, 2023. p2700

[3] C. Jen-Li, O. Lee-Yeng, and L. Meng-Chew. "Comparative Analysis of Skeleton-Based Human Pose Estimation" *Future Internet*, Vol 14, No.12 p380, 2022

[4] A. Latreche, R. Kelaiaia, A. Chemori, and A. Kerboua, “Reliability and validity analysis of MediaPipe-based measurement system for some human rehabilitation motions.” *Measurement*, Vol 214, 2023

P-087

1D CNN을 이용한 심전도와 벡터심전도에서의 좌심실 비대증 진단 성능 비교 연구

양민욱[1*], 이태수[1]

충북대학교 의용생체공학협동과정[1]

A Comparative Study of Left Ventricular Hypertrophy Diagnostic Performance on Electrocardiogram and Vectorcardiogram Using 1D CNN

Minuk Yang[1*], Tae-Soo Lee[1]

Biomedical Engineering, Chungbuk National University, Korea[1]

[*]yhu0409@naver.co.kr

Abstract

An electrocardiogram (ECG) is the gold-standard used clinically to identify and diagnose functional and structural changes in the heart. Although vectorcardiogram (VCG) is not used in a clinical environment, it has a high sensitivity for detecting electrical axis deviation caused by heart disease with structural changes in the heart, such as hypertrophy. In this study, to evaluate the ability of a deep learning model (DLM) trained with VCG for diagnosing hypertrophy, we aim to compare its performance with that of a DLM trained with 12-lead ECG. Additionally, to analyze electrical signals generated from the heart based on vector characteristics (magnitude and direction), we trained a DLM on VCG on spherical coordinates. The experimental results showed that the three models achieved above 0.97 in terms of sensitivity, specificity, F1-score, and AUROC, indicating that DL using VCG also performs well in diagnosing heart disease. Furthermore, training a DLM on a VCG with 3 channels for the same model is more efficient due to the reduced number of training parameters compared to a 12-lead ECG.

1. 연구 배경

심전도(electrocardiogram, ECG)는 심장의 기능 및 구조적인 변화를 파악하는 중요한 진단 도구이다. 심장 구조변화에 의한 심장 질환은 심장 신호의 전기축 편위가 발생하여 비정상적인 ECG 신호를 보인다. 전기축은 심장에서 발생한 전기 신호의 방향과 크기를 나타내는 지표인데, 정상적인 심장에서는 특정한 각도 범위 내에서 변동한다. 하지만 심장에 구조적인 변화가 발생하면 전기축이 정상 범위의 방향과 크기에서 크게 벗어난다. 대표적으로, 좌심실비대증은 좌심실의 크기가 비정상적으로 커지는 질환으로, 좌심실 부분에서 발생하는 전기 신호가 증가하여 전기축이 정상인보다 좌측으로 편향되며, 신호 크기 또한 일반적인 범위보다 크게 증가한다 [1].

Frank에 의해 고안된 벡터심전도(vectorcardiogram, VCG) [2]는 심장에서 발생한 전기 정보를 3개의 직교 리드 좌우축(Vx), 상하축(Vy), 그리고 전후축(Vz)로 표현된다. VCG는 이전에 진행된 ECG 비교 실험을 통해 심혈관 질환 진단에 유용성을 입증됐으며 [3, 4], 비대증 검출에 더 높은 감도를 보여준다 [5, 6].

최근에는 ECG 판독에 딥러닝 모델을 적용하여 심혈관질환을 진단하는 연구 사례가 증가하고 있다. 이를 바탕으로 본 연구에서는 정상인 ECG 데이터로부터 좌심실비대증을 진단하는 1차원 DenseNet을 활용하여 ECG와 VCG로 각각 학습하여 진단 성능을 비교분석하고자 한다. 추가적으로, 심장에서 발생한 전기적 벡터 신호를 크기와 방향을 정밀하게 분석하기 위해, 직각좌표계에서 구면좌표계로 변환된 VCG에 DenseNet을 학습시켜 진단 성능을 확인할 예정이다.

2.연구 방법

본 연구에서 사용된 Shaoxing 데이터셋 [7]은 Champman 대학교와 Shaxoing 병원에서 10,646명 환자로부터 수집되었다. 각 심전도 신호는 500 Hz 주파수로 10초간 샘플링되었으며, 12-리드로 측정되었다. 환자는 남성

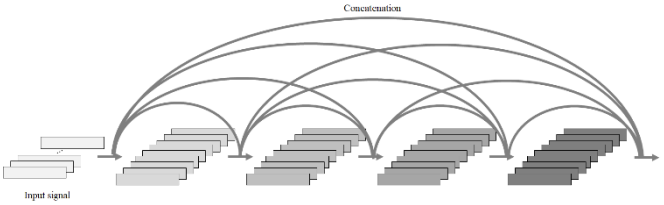


그림 1. DenseNet 모델 구조도: ECG는 입력 채널이 12; VCG는 입력 채널이 3

5,956명과 여성 4,690명으로, 4세에서 98세 사이에 분포되어 있다. 이 데이터셋을 사용하여 우리는 좌심실 비대증 파형을 진단하기 위해, 이를 정상인 신호 1,366개와 좌심실 비대증 신호 1,206개로 각각 분류했다.

ECG 신호는 때때로 외부 요인으로 인해 저주파와 고주파 성분의 잡음들을 포함한다. 본 연구에서는 이러한 잡음으로 인한 모델 성능 저하를 방지하기 위해 [0.5, 40] Hz를 통과시키는 5차 버터워스 필터를 사용하여 잡음을 제거했다.

VCG를 활용하기 위해, 우리는 가장 널리 사용되는 Dower 행렬 변환 방법[8]을 활용하여 잡음이 제거된 12-리드 ECG에서 VCG로 변환했다.

$$Vx = -(-0.172\,V1 - 0.074\,V2 + 0.122\,V3 + 0.231\,V4 + 0.239\,V5 + 0.194\,V6 + 0.156\,I - 0.010\,II) \quad (1)$$

$$Vy = (0.057\,V1 - 0.019\,V2 - 0.106\,V3 - 0.022\,V4 + 0.041\,V5 + 0.048\,V6 - 0.227\,I + 0.887\,II) \quad (2)$$

$$Vz = -(-0.229\,V1 - 0.310\,V2 - 0.246\,V3 - 0.063\,V4 + 0.055\,V5 + 0.108\,V6 + 0.022\,I + 0.102\,II) \quad (3)$$

위의 방정식을 통해 변환된 VCG는 x, y, z축으로 구성된 직각좌표계 신호로 시간에 대한 위치정보를 가진다. 좌심실비대증은 정상인보다 좌측으로 전기축편위가 크게 발생하는 특징이 있다. 우리는 이 특징을 기반으로 신호를

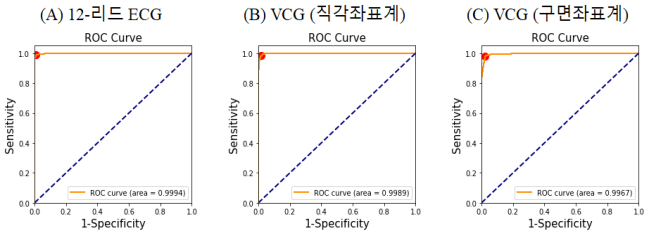


그림 2. 세 진단 모델 ROC 곡선: (A) 12-리드 ECG; (B) 직각좌표계 VCG; (C) 구면좌표계 VCG

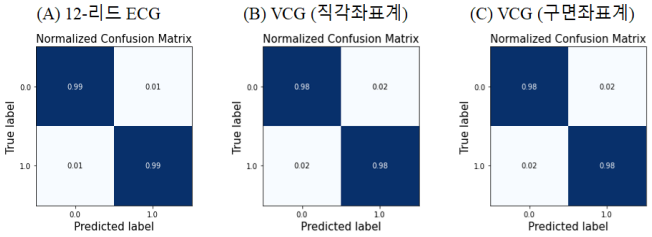


그림 3. 세 진단 모델 Confusion matrix: (A) 12-리드 ECG; (B) 직각좌표계 VCG; (C) 구면좌표계 VCG

분석하기 위해 추가적으로 직각좌표계의 VCG를 구면좌표계 (r, ϕ, θ)로 변환했다.

데이터셋은 클래스마다 8:2 비율로 훈련 및 테스트 데이터셋으로 분할되었다. 또한, 학습 데이터를 증강하기 위해 샘플링 주파수를 500Hz에서 125Hz로의 다운샘플링하는 기법을 통해 데이터를 4배 증강했다.

본 연구에 사용된 분석 모델은 DenseNet이며, 학습을 위해 우리는 최적화 함수 Adam으로 모델 학습시켰다. 또한, 우리는 손실 함수로 이진 크로스 엔트로피를 사용했으며, 배치 크기를 1024으로 설정하였다. ECG, 직각좌표계 VCG, 구면좌표계 VCG 학습 모델의 학습률은 각각 0.001, 0.0007, 0.0007로 설정되었다.

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 Ti GPU를 탑재한 데스크탑 컴퓨터에서 진행되었다.

본 연구에서는 딥러닝 모델을 이용한 ECG, 직각좌표면 VCG 및 구면좌표계 VCG의 심혈관 질환 진단 성능을 비교하기 위해, 정상인 데이터로부터 좌심실비대증을 진단하는 DenseNet 모델을 각 데이터에 대해 학습하였다.

표 1에는 세 진단 모델에 대한 성능을 민감도, 특이도, F1-score, 그리고 AUROC를 정리되었다. ECG 기반 진단 모델 성능은 0.9994의 AUROC로 가장 높은 성능을 보였지만, 직각좌표계 VCG와 구면좌표계 VCG 기반의 진단 모델 성능이 각각 0.9989와 0.9967의 AUROC인 것을 통해 VCG를 활용한 진단 성능 또한 매우 뛰어남을 알 수 있다. 추가적으로, 모델 학습에 사용된 ECG는 12개 채널이 입력되었지만, VCG는 3개 채널만 입력했음에도 불구하고 ECG에 비견되는 성능을 보였다. 따라서, 채널 수가 적은 VCG로 딥러닝 모델을 학습할 경우, 학습되는 모델 파라미터가 감소하여 학습 속도가 단축되며 모델 경량화에도 매우 효율적이다. 그러나, 구면좌표계에서 심장

표 1. ECG PAT와 기존 딥러닝 분석 방법 성능

데이터 유형	성능			
	민감도	특이도	F1	AUROC
ECG	**98.76%**	**99.00%**	**98.81%**	**0.9994**
VCG (직각좌표계)	98.24%	98.45%	98.24%	0.9989
VCG (구면좌표계)	97.72%	97.73%	97.58%	0.9967

전기 신호를 벡터 특성을 이용하여 신호 크기와 방향을 분석하는 것이 더욱 정확할 것으로 예상했지만, 이 방법은 세 진단 모델 중에서 가장 낮은 성능을 보였다.

본 연구의 한계점으로는, 학습에 사용된 VCG 신호는 실제 측정된 것이 아닌 ECG로부터 변환된 것으로 실제 VCG와 신호 세기의 차이가 있다. 또한, 본 실험에서는 하나의 질환에 대한 분류 실험이 진행되어 편향된 실험일 가능성이 있으며, 세 모델의 성능 차이가 크게 나지 않음을 통해 좌심실비대증이 심전도로 진단하기 쉬운 질환임을 추측할 수 있다. 따라서, 추후 연구에는 실제로 측정한 VCG를 이용하여 다양한 질환을 진단하여 비교실험을 해야만 한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 : HI21C1074070021).

5.참고 문헌

[1] Talbot, Stephen. "Electrical axis and voltage criteria of left ventricular hypertrophy." American Heart Journal 90.4 (1975): 420-425.

[2] Frank, Ernest. "An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography." circulation 13.5 (1956): 737-749.

[3] Rubel, Paul, Ilham Benhadid, and Jocelyne Fayn. "Quantitative assessment of eight different methods for synthesizing Frank VCGs from simultaneously recorded standard ECG leads." Journal of Electrocardiology 24 (1991): 197-202.

[4] Levkov, Ch L. "Orthogonal electrocardiogram derived from the limb and chest electrodes of the conventional 12-lead system." Medical and Biological Engineering and Computing 25 (1987): 155-164.

[5] Edenbrandt, L., A. Houston, and P. W. Macfarlane. "Vectorcardiograms synthesized from 12-lead ECGs: a new method applied in 1792 healthy children." Pediatric Cardiology 15 (1994): 21-26.

[6] Lingman, Markus, et al. "Transient repolarization alterations dominate the initial phase of an acute anterior infarction—a vectorcardiography study." Journal of Electrocardiology 47.4 (2014): 478-485.

[7] Zheng, J. et al, “A 12-lead electrocardiogram database for arrhythmia research covering more than 10,000 patients.” Sci Data 7, 2020.

[8] Daniel, G., et al. "Real-time 3D vectorcardiography: an application for didactic use." Journal of Physics: Conference Series. Vol. 90. No. 1. IOP Publishing, 2007.

P-088

외부 온도와 체온과의 상관관계에 따른 최적의 수면 온도에 관한 연구

김민정[1], 김정훈[2], 박지은[3], 박천규[1], 최정림[1], 이종민[4*]

경북대학교대학원 의용생체공학과[1]

경북대학교병원 생명의학연구원[2]

경북대학교 비선형동역학연구소[3]

경북대학교 의과대학 영상의학교실[4]

A study on the optimal sleeping temperature according to the correlation between external temperature and body temperature

Minjeong Kim[1], Junghun Kim[2], Jieun Park[3], Chunkyu Park[1], Jeongrim Choi[1], Jongmin Lee[4*]

Department of Biomedical Engineering, Kyungpook National University[1]

Bio-Medical Research institute, Kyungpook National University Hospital[2]

Nonlinear Dynamics Research Center, Kyungpook National University[3]

Department of Radiology, School of Medicine, Kyungpook National University[4]

* jonglee@knu.ac.kr

Abstract

Sleep is an essential physiological process that restores and recharges the functions of the human central nervous system and body. Active, repetitive, and sufficient sleep is necessary to maintain bodily functions and to recover from physical and formal fatigue. Environmental temperature, body temperature and bed climate are important factors for an optimal sleep environment. In this study, basic research was conducted to create an optimal sleeping environment by investigating user preferences according to body temperature, external environment temperature, and mattress surface temperature. The mattress temperature preference according to the body temperature of the bed user and the external environment temperature was investigated, and a model for deriving the optimal mattress temperature value was presented using the survey results. As a result of analyzing the prediction performance of the classification model through Accuracy, Precision, Recall, and F1-Score, it showed excellent performance of over 90%.

1. 연구 배경

수면은 인간의 중추신경계 및 신체의 기능을 회복시키고 재충전시키기 위해 필수적인 생리 과정으로, 생체적인 리듬을 지속시켜주는 것과 동시에 심신을 안정시켜주어 건강한 생활을 가능하게 한다[1-3]. 인간은 신체 기능을 유지하고 육체적, 정식적 피로의 회복을 위해서는 능동적이고 반복적인 수면이 필요하다[4]. 수면을 충분히 취하지 못하면 신체와 정신활동에 문제를 일으킬 수 있으며, 각종 질환에 걸릴 확률이 높아질 수 있다. 또한, 수면은 심혈관 질환인 심장병, 당뇨, 고혈압 등에 영향을 주어 수면 부족이나 불면증 등 수면장애로 인해 심혈관계 질환을 유발할 수 있다[5].

수면 환경은 소음, 빛, 온도, 습도, 공기 순환, 환경(침구, 베개 등) 등 최소 6가지 물리적 요인과 안전, 스트레스 등 심리적 요인의 영향을 받는다. 최적의 수면 환경에 있어서 모든 요인이 다 중요하지만, 특히 온도는 수면을 조절하는 생리적 메커니즘과 밀접하게 연결되어 있기 때문에 수면의 핵심 결정 요인 중 하나이다. 외부 환경 온도가 지나치게 높거나 낮으면 건강한 사람도 수면의 양과 질에 문제가 생길 수 있으므로 외부 환경 온도는 수면을 조절하는데 중요한 인자로 볼 수 있다[6]. 안정적인 외부 환경 온도는 인간에게서 건강한 수면을 유지하도록 도와주며, 이로 인해 낮 동안의 원활한 활동, 체중 조절, 삶의 질, 수명에 긍정적인 영향을 준다[7-9]. 외부 환경 온도와 더불어 인간은 체온의 항상성을 통해 수면을 안정적으로 유지하기 위해 이불을 덮거나 옷의 두께를 조절해서 입는 활동을 한다. 인간과 침대 커버 사이 공간의 온도와 습도를 의미하는 침대 기후 역시 수면에 중요하다.

본 연구에서는 체온, 외부 환경 온도, 매트리스 표면 온도에 따른 사용자의 선호도를 조사하여 최적의 수면 환경 조성을 위한 기초 연구를 진행하였다. 본 연구에서는 체온과 수면 환경의 관계를 분석하고 상황에 맞게 수면 환경을 조절할 수 있는 방법을 연구하고자 하였으며, 인공지능을 이용하여 사용자의 체온과 외부 환경 온도를 바탕으로 최적의 매트리스 표면 온도를 제시하고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1 연구 대상

본 연구는 수면 장애가 없는 만 19~30세 미만의 건강한 성인 남녀 30명을 대상으로 평가 기준 및 목적을 숙지 시킨 후, 체온 및 수면 환경에 대한 선호도 조사를 진행하였다. 본 연구는 경북대학교 생명윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의 후 승인 번호(2022-0322)를 받아 진행하였다.

2.2 매트리스 온도 선호도 조사

본 매트리스 온도 선호도 조사는 특정 외부 환경 온도에 대해 각각의 매트리스 온도의 선호도를 조사하는 방식으로 진행하였다. 매트리스 온도 선호도 조사 환경은 외부로부터 빛과 소음을 차단하고 습도는 45%로 유지한 상태로 설정하였다. 외부 환경 온도는 21℃, 24℃, 27℃, 30℃로 설정하였고, 매트리스 표면 온도는 22℃, 24℃, 26℃, 28℃,

30℃, 32℃, 34℃, 36℃, 38℃, 40℃로 설정하였다. 본 매트리스 온도 선호도 조사는 연구대상자들이 각각 설정된 외부 환경 온도와 매트리스 온도에서 수면을 진행한다고 가정하였을 때, 수면 환경에 대한 선호도를 항목으로 하였으며, 5점 척도법으로 진행하였다. (척도 1: 매우 수면에 들기 어려움/2: 수면에 들기 어려움/3: 보통/4: 수면에 들기 편함/5: 매우 수면에 들기 편함)

2.3 온도 조절 알고리즘 구현

본 연구에서는 선형 서포트 벡터 머신 종류 중 하나인 LinearSVC를 이용하여 사용자의 체온과 외부 환경 온도를 바탕으로 최적의 매트리스 표면 온도를 제시하고자 하였다. 최적의 매트리스 온도 예측을 위해 매트리스 온도 선호도 조사를 통해 수집된 데이터 중에서 너무 낮거나 높은 침대 온도로 인해 수면에 들기 어려운 데이터를 제외하고 3점 이상의 데이터만 사용하였다. 3점 이상의 매트리스 온도 선호도 조사 데이터 중에서 80%는 학습 데이터로 사용하고 남은 20%는 테스트 데이터로 구성하였다. 모델 성능 평가에는 정량적 지표로 일반적으로 널리 사용되는 Accuracy, Precision, Recall, F1-Score를 사용하였다[10]. Precision, Recall, F1-Score의 경우에는 데이터 클래스의 분포를 고려하여 범주의 분포가 클수록 가중치를 주는 weighted 방법을 적용하였다.

3. 연구 결과

3.1 매트리스 온도 선호도 조사 결과

매트리스 온도 선호도 조사는 외부로부터 빛과 소음이 차단된 동일한 수면 환경에서 외부 환경 온도와 매트리스 온도 변화에 따른 선호도 조사를 통해 진행되었다. 그림 1은 매트리스 온도에 따른 사용자의 선호도 평균 점수를 보여주고 있다. 외부 환경 온도가 21도 및 24도일 때는 매트리스 온도가 높아질수록 선호도가 올라가는 것으로 나타났다. 외부 환경 온도가 27도 및 30도일 때는 매트리스 온도가 높아질수록 선호도가 내려가는 것으로 나타났다. 외부 환경 온도가 21도, 매트리스 온도가 38도 이상일 때 가장 높은 선호도를 보여주었다. 외부 환경 온도가 24도인 경우에도 매트리스 온도가 38도 이상일 때 가장 높은 선호도를 보여주었다. 외부 환경 온도가 27도인 경우에는 매트리스 온도가 30도에서 33도 사이일 때 가장 높은 선호도를 보여주었다. 외부 환경 온도가 30도인 경우에는 매트리스 온도가 27도에서 31도 사이일 때 가장 높은 선호도를 보여주었다.

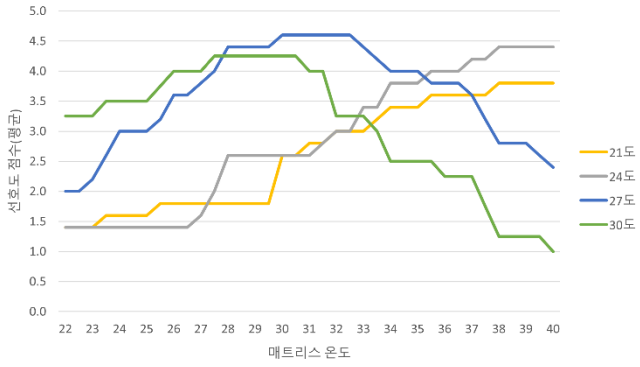


그림 1. 외부 환경 온도에 따른 매트리스 온도 선호도 조사 결과

3.2 온도 조절 알고리즘 구현 결과

본 연구에서는 침대 사용자의 체온과 외부 환경 온도를 이용하여 최적의 매트리스 온도 값을 도출하는 모델을 제시하였다. Accuracy, Precision, Recall, F1-Score 계산 결과는 아래의 표 1과 같다. LinearSVC 알고리즘을 이용하여 학습을 진행하였을 때, Accuracy 90.4%, Precision 91%, Recall 90%, F1-Score 90%로 전체적으로 90% 이상의 우수한 성능을 보여주었다.

	Accuracy	Precision	Recall	F1-Score
LinearSVC	0.904	0.91	0.90	0.90

표 2. 온도 조절 알고리즘 구현 결과

4. 결론

본 연구에서는 체온, 외부 환경 온도, 매트리스 표면 온도에 따른 사용자의 선호도를 조사하여 최적의 수면 환경 조성을 위한 기초 연구를 진행하였다. 침대 사용자의 체온과 외부 환경 온도에 따른 매트리스 온도 선호도 조사를 진행하였고, 조사 결과를 이용하여 최적의 매트리스 온도 값을 예측하는 모델을 제시하였다. 분류 모델의 예측 성능을 다양한 평가 지표를 통해 분석한 결과 90%이상의 우수한 성능을 보여주었다.

5. Acknowledgements

본 연구는 2021년도 중소벤처기업부의 기술개발사업 지원에 의한 연구임. [S3064097]

6. 참고 문헌

[1] Lee, S. J., Park, C. S., Kim, B. J., Lee, C. S., Cha, B., & Lee, D. (2015). Sleep and resilience. Sleep Medicine and Psychophysiology, 22(2), 53-56.

[2] Opp, M. R. (2009). Sleeping to fuel the immune system: mammalian sleep and resistance to parasites. BMC evolutionary biology, 9, 1-3.

[3] Lee, H., Cho, C. H., & Kim, L. (2014). Human circadian rhythms. Sleep Medicine and Psychophysiology, 21(2), 51-60.

[4] Parsons, H. M. (1972). The bedroom. Human factors, 14(5), 421-450.

[5] Nilsson, P. M., Nilsson, J. Å., Hedblad, B., & Berglund, G. (2001). Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality–consequences of mental strain?. Journal of internal medicine, 250(6), 521-529.

[6] Gilbert, S. S., van den Heuvel, C. J., Ferguson, S. A., & Dawson, D. (2004). Thermoregulation as a sleep signalling system. Sleep medicine reviews, 8(2), 81-93.

[7] Dew, M. A., Hoch, C. C., Buysse, D. J., Monk, T. H., Begley, A. E., Houck, P. R., ... & Reynolds III, C. F. (2003). Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. Psychosomatic medicine, 65(1), 63-73.

[8] Hasler, G., Buysse, D. J., Klaghofer, R., Gamma, A., Ajdacic, V., Eich, D., ... & Angst, J. (2004). The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. Sleep, 27(4), 661-666.

[9] Manabe, K., Matsui, T., Yamaya, M., Sato-Nakagawa, T., Okamura, N., Arai, H., & Sasaki, H. (2000). Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital. Gerontology, 46(6), 318-322.

[10] Japkowicz, N., & Shah, M. (2011). Evaluating learning algorithms: a classification perspective. Cambridge University Press.

P-089

3D segmentation and volume estimation of the remnant pancreas in patients who underwent distal pancreatectomy (DP)

Juhui Lee[1] , Young Jae Kim[1,2] , Doo-Ho Lee[3] , Sae Byeol Mun[1,2], Kwang Gi Kim[1,2,4,5*]
[1]Medical Devices R&D Center, Gachon University Gil Medical Center, Republic of Korea
[2]Department of Biomedical Engineering, College of IT Convergence, Gachon University, Republic of Korea
[3]Department of Surgery, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Republic of Korea
[4]Pre-medicine Course, College of Medicine, Gachon University, Republic of Korea
[5]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

Distal Pancreatectomy (DP) is a surgery to excision the tail of the pancreas. After DP, there are risks of complications, so it is necessary to check the progress through CT scans at regular intervals after DP. This study proposes segmenting the remnant pancreas after DP in CT images based on a 3D deep learning model and automatically estimating the volume.

Of the 505 patients' CT images collected, 307 were used as learning data, 99 as tuning data for the learning process, and 99 as test data to verify the final learning model. We compared four 3D U-net models (Basic U-net, Dense U-net, Residual U-net, and Residual Dense U-net) with fivefold cross-validation. The residual dense u-net obtained a mean sensitivity, accuracy, and DSC of 0.8166±0.0297, 0.9827±0.0009, and 0.8086±0.0091, respectively.

1. Introduction

The pancreas is a digestive organ located in the upper abdomen between the stomach tip and the navel. It secretes various digestive enzymes and insulin to break down food in the intestines and regulate blood sugar. Pancreatic cancer remains a highly fatal malignancy and is projected to become the second leading cause of cancer death in the USA in the next twenty to thirty years. The 5-year survival rate at diagnosis is 10% in the USA [1]. As the only way to think of a complete cure, surgery is possible in about 20% of actual pancreatic cancer patients.

Distal Pancreatectomy (DP) is a surgery to excision the tail of the pancreas. After DP, complications such as leakage from anastomosis organs or sepsis due to an abscess are risks [2]. It is necessary to check the progress through CT scans at regular intervals after DP. Clinicians calculate the volume by manually drawing the area of the remnant pancreas on the CT images.
In this study, we propose segmenting the remnant pancreas after DP in CT images based on a 3D deep learning model and automatically estimating the volume.

2.Methods

This study collected data from 181 patients who underwent periodic CT scans after DP (IRB number: GDIRB2020-121). The exact number of patient data collected after surgery is shown in Table 1.

POD-07d	POD-03m	POD-06m	POD-12m	Total
174	128	78	125	505

Table 1. The number of patients who underwent CT scans after DP

Figure 1 shows the flow chart of preprocessing. The collected images are composed of a Dicom format (*.dcm), and Ground truth was generated by performing manual delineation in a 2D axial plane using ImageJ (ver. 1.52a, NIH, USA). The acquired CT images have different voxel spacing for each patient, so we reconstruct the slice thickness and pixel spacing to the actual pancreas size. Since manual delineation was performed before the isotropic voxel reconstruction, we also reconstructed the mask volume simultaneously.

To enhance the contrast of the pancreatic region from the surrounding tissue, we applied the Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization (CLAHE) algorithm. We cropped the region of interest (ROI) with margins of all directions, considering the system memory to train the 3D deep learning model.

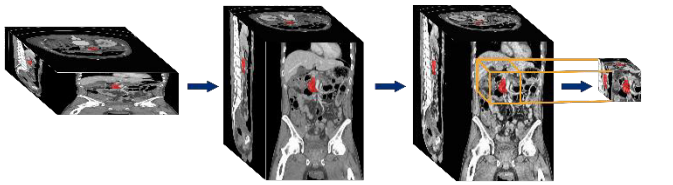


Figure 1. Preprocessing flow chart

To obtain optimal segmentation performance of the remnant pancreas after DP, we compared four 3D U-net models (Basic U-net, Dense U-net, Residual U-net, and Residual Dense U-net).

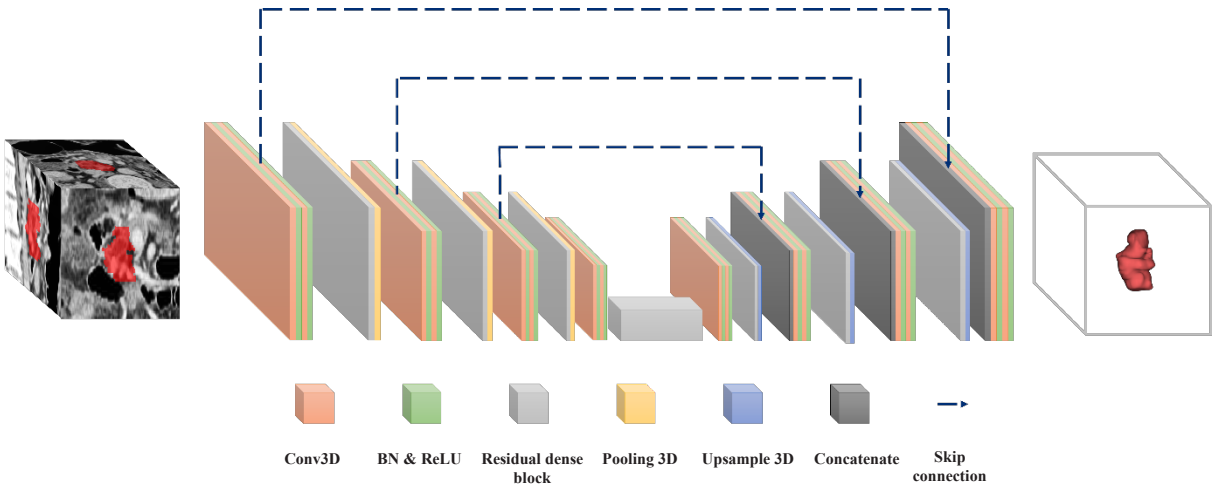


Figure 2. 3D Residual dense U-Net architecture

The convolutional neural network used this study's 3D residual dense U-Net model, as shown in Figure 2. 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 [3].

Additionally, we conducted fivefold cross-validation on binary images. In the learning environment, batch size was set to 2, epochs to 200, and the learning rate was set to 0.0001.

3. Results

Of the 505 patients' CT images collected, 307 were used as learning data, and 99 were used as tuning data for the learning process. In addition, 99 were used as test data to verify the final learning model.

Table 2 presents the evaluation results of the four 3D segmentation models with fivefold cross-validation. Networks using residual dense blocks achieved the highest sensitivity, accuracy, and dice score coefficient (DSC) and exhibited very low standard deviation. The residual dense u-net obtained a mean sensitivity, accuracy, and DSC of 0.8166±0.0297, 0.9827±0.0009, and 0.8086±0.0091, respectively.

Since the data were reconstructed to the actual size of the pancreas in the preprocessing step, the DSC used to evaluate the model performance can be simultaneously used as an indicator of the volumetric performance of the pancreas.

	Sensitivity	Specificity	Precision	Accuracy	DSC
Basic	0.7806 ± 0.0321	0.9924 ± 0.0013	0.8356 ± 0.0184	0.9814 ± 0.0014	0.7815 ± 0.0155
Dense	0.7912 ± 0.0252	0.9928 ± 0.0008	0.8461 ± 0.0187	0.9821 ± 0.0010	0.7941 ± 0.0085
Residual	0.7600 ± 0.0246	0.9910 ± 0.0009	0.8114 ± 0.0227	0.9789 ± 0.0014	0.7575 ± 0.0102
Residual Dense	0.8166 ± 0.0297	0.9921 ± 0.0018	0.8449 ± 0.0296	0.9827 ± 0.0009	0.8086 ± 0.0091

Table 2. Evaluation metrics
for four pancreas segmentation models

4. Discussion & Conclusions

This study presents an automated deep-learning method for remnant pancreatic segmentation and volumetry using the biliary CT images of 505 participants who underwent DP. It is meaningful as the first to use a large biliary CT dataset, targeting remnant pancreas after DP in more than 500 patients.

This study is expected to contribute to diagnostic accuracy and time reduction when periodically checking the patient's pancreas in a clinical environment after surgery.

Figure 3 shows the volume renderings of the trained model. It can help to visualize the model's performance.



(a) (b)

Figure 3. Results of the trained model
(a) Volume rendering of the pancreas before DP
(b) Volume rendering of the pancreas PD-01w

5. 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) (Project Number: RS-2022-00141526).

6. References

[1] J. D. Mizrahi, R. Surana, J. W. Valle, R. T. Shroff. "Pancreatic cancer." *The Lancet*, Vol 395, No.10242, 2020

[2] G. Malleo, C. M. Vollmer. "Postpancreatectomy complications and management." *Surgical Clinics*, Vol 96, No.6, p.1313-1336, 2016

[3] 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

P-090

설명 가능 인공지능을 이용한 fNIRS 기반 주요우울장애 컴퓨터 진단 보조 시스템

천민영[1], 이경구[1], 이승환[2], 임창환[1*]

한양대학교 융합전자공학과[1]

인제대학교 일산백병원 정신건강의학과[2]

fNIRS-based Computer-Aided Diagnosis of Major Depressive Disorder Using Explainable Artificial Intelligence

Minyoung Chun[1], Kyeonggu Lee[1], Seung-Hwan Lee[2], Chang-Hwan Im[1*]

[1]Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Seoul, Korea

[2]Clinical Emotion and Cognition Research Laboratory, Inje University, Goyang, Korea

[*]ich@hanyang.ac.kr

Abstract

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) has shown the possibility to be used for computer-aided diagnosis (CAD) of major depressive disorder (MDD) based on deep learning (DL). For the DL model to be employed in healthcare, the model should be transparent and explainable to provide clinicians with confidence. In this study, we proposed an explainable artificial intelligence (XAI) system for the CAD of MDD using fNIRS data of 116 participants. Layer-wise relevance propagation (LRP) was used to explain the channel locations that contribute to a particular decision of the proposed deep learning model. The accuracy, sensitivity, and specificity of the proposed model were 81.17%, 79.5%, and 82.38%, respectively. The heatmaps generated by LRP analysis indicate that the fNIRS data from the right dorsolateral prefrontal cortex region plays a major role in distinguishing between the patients with MDD and healthy controls. The proposed XAI system showed the potential as an assistive diagnostic tool for psychiatrists.

1. 연구 배경

주요 우울 장애는 평생 유병률이 약 20%인 가장 흔한 정신 질환 중 하나로 2주 이상 우울한 기분, 흥미저하, 식욕 및 체중의 변화, 수면장애, 무가치감, 피로, 자살사고 등의 증상이 나타나며, 더 나아가 이러한 증상은 환자의 사회적 참여를 감소시켜 사회적 문제로까지 확산될 수 있다 [1]. 주요 우울 장애의 사회적 비용을 감소시키고 적절히 대처하기 위해서는 객관적인 조기 진단은 필수적이다. 하지만 일반적으로 주요 우울 장애의 진단을 위해 실행되는 정신 장애 진단 및 통계 편람(DSM)과 해밀턴 우울 척도(HAM-D)는 환자와 의사의 주관성을 포함하는 진단 방법으로, 오진단을 야기하는 한계가 있다 [2]. 게다가 이러한 진단방법은 전문가와의 의사소통을 통해 이루어지는데, 대인관계에 어려움이 있는 환자 특성 상 병원 방문 지연이 빈번하게 발생하여 조기 진단에 어려움이 있다.

기존 주요우울장애 진단 방식의 문제를 해결하기 위해, 뇌전도, 기능적 자기공명영상, 기능적 근적외선 분광법(fNIRS) 등의 신경 영상 기법을 이용하여 주요 우울 장애 진단의 객관성과 편의성을 높이기 위한 연구들이 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 우울 장애 환자는 정상 군에 비해 인지 과제 수행 시 전전두엽에서의 옥시헤모글로빈의 증가가 작고 좌우 기능 불균형이 나타난다. 최근에는 이러한 fNIRS 특징을 이용하여 주요 우울 장애 진단을 보조해주는 머신 러닝과 딥 러닝 연구가 진행되고 있다. 머신 러닝의 경우 직접 추출한 특징을 이용하기 때문에 전문가적 지식이 필요하며 특징을 추출하기 위해 시간이 소요되는 반면, 딥 러닝은 사용자가 직접 특징을 추출할 필요 없이 모델이 자동으로 특징을 추출해준다는 장점이 존재한다. 하지만 의료 진단 장비로서, 진단 결과의 이유에 대해 설명할 수 있어야만 신뢰를 가지고 사용할 수 있는데 딥 러닝의 자동 특징 추출은 분류 결과를 설명하는데 있어 어려움이 있다 [3].

본 연구에서는 fNIRS 데이터를 이용한 설명 가능한 인공지능(XAI)을 이용한 주요우울장애 컴퓨터 보조 진단 시스템을 제안한다. 3개의 2차원 합성곱층으로 구성된 모델은 앞서 말한 주요 우울 장애의 fNIRS 데이터의 특징을 자동으로 추출한다. 층 단위 관련성 전파(LRP) 기술이 관련성 점수를 출력 노드에서 각각의 입력 노드로 전파하여 제안된 모델의 결과를 설명한다.

2. 연구 방법

48명의 주요 우울 장애 환자와 68명의 정상 군의 데이터를 사용하였다. 각각의 참가자들은 3번의 언어 유창성 과제(verbal fluency task)를 수행하였다. 언어 유창성 과제는 ㄱ-ㅎ까지의 자음이 무작위로 제시되면 그 자음으로 시작하는 단어를 말하는 인지 과제이며 각각의 시행에서 30초 동안 수행되었다. 언어 유창성 과제를 수행하기 30초 전에 미리 단어에 대한 생각을 하는 것을 방지하기 위해 ㄱ,ㄴ,ㄷ,ㄹ을 반복하는 과제가 30초 시행되었다. 각 과제를 수행하기 전에 30초간의 휴식기가 시행되었다.

각 참가자들이 언어 유창성 과제를 수행하는 동안 8.138 Hz의 표본 추출 비율로 총 68개의 채널에서 fNIRS 데이터를 측정하였다. Modified Beer-Lambert law을 이용하여 fNIRS 데이터로부터 옥시헤모글로빈 농도의 변화량 (ΔHbO)과 디옥시헤모글로빈 농도의 변화량 (ΔHbR)을 추출하였으며 각각에 대해 0.01-0.03 Hz 6차 Buttorworth 대역 통과 필터를 적용해주었다. ΔHbO와 ΔHbR 신호는 언어 유창성 과제를 수행하는 동안의 30초 데이터만

사용하였으며 언어 유창성 과제를 수행하기 전 1초의 데이터를 이용하여 기준선 조정을 진행하였다.

최종적으로 246 (30초의 시간적 데이터) x 68 (채널) x 2 (ΔHbO와 ΔHbR)의 크기를 갖는 입력 데이터를 구축했다. 제안된 딥 러닝 모델의 구조는 그림 1. 과 같다. 첫번째 2차원 합성곱층은 시간적 특징을 추출하였다. 2초씩 겹치는 4초의 데이터에서 특징을 추출하기 위해 32의 필터 크기와 16의 스트라이드 크기를 사용하였다. 두번째와 세번째 2차원 합성곱층은 채널의 공간적 특징을 추출한다. 주요 우울 장애의 전전두엽피질에서의 활성도에 대한 비대칭성 특징을 추출하기 위해 대칭되는 위치에 있는 채널들을 순서대로 나열하여 입력 데이터를 구성하였다. 2차원 합성곱층에서 추출한 특징은 2개의 완전연결층을 거쳐 출력층에서 분류된다. 모든 합성곱층의 활성화 함수와 완전연결층의 활성화 함수는 ReLU 함수를 적용하였으며 출력층의 활성화 함수는 softmax 함수를 적용하였다. 모델의 성능은 10겹 교차검증 방식을 사용하여 평가하였으며 정확도, 민감도, 특이도를 성능지표로 사용하였다.

테일러 전개를 이용한 LRP를 이용하여 예측값으로부터 입력값까지 층 단위로 관련성 점수를 분해한다. 입력층과 그 외의 층이 다른 유형의 값을 가지고 있다는 것을 고려하여 각각의 층에 적합한 LRP 알고리즘을 적용하였다. 입력층은 ReLU 활성화 함수의 결과가 아닌 실제 값으로 구성되어 있기 때문에 이에 적합한 zβ 법칙을 적용하였다. ReLU 활성화 함수의 결과를 값으로 구성된 은닉층에 대해서는 αβ 법칙을 적용했다. α와 β의 차이는 1로 설정되어야 하며 본 연구에서는 β를 0으로 설정하여 음수의 기여도를 갖는 값을 무시하였다. LRP 알고리즘으로 나온 결과값은 입력 데이터의 크기와 동일하며 DL 모델의 결과에 대해 어떤 채널이 기여하는지 확인하기 위해 시간 축에 대해 결과값을 평균하여 그림 2. 와 같이 시각화 하였다.

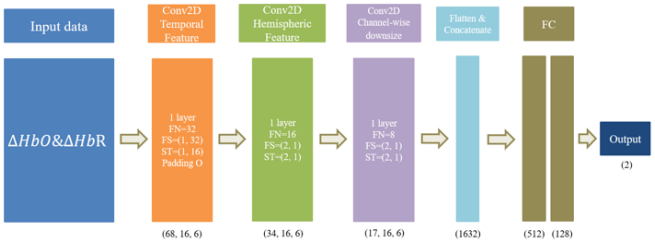


그림 1. 제안한 딥 러닝 모델의 구조

3. 연구 결과

제안한 모델의 주요 우울 장애 환자와 정상 군 분류의 정확도, 민감도, 특이도는 각각 81.17%, 79.5%, 82.38% 였다. ΔHbO 신호에 대해서만 특징을 추출한 경우의 정확도, 민감도, 특이도는 각각 73%, 60.5%, 81.9% 였으며 ΔHbR 신호에 대해서만 특징을 추출한 경우의 정확도, 민감도, 특이도는 각각 68.5%, 55.5%, 77.62% 로 ΔHbO와 ΔHbR 신호를 모두 입력으로 사용한 경우에 비해 현저히 낮았다. 그림 2. 는 제안한 모델이 ΔHbO와 ΔHbR 신호에 대해 비슷한 영역에서 특징을 추출하였음을 보여준다. 이 결과는 ΔHbO와 ΔHbR 신호가 서로 조화를 이뤄 주요 우울 장애 환자와 정상 군 분류의 성능에 기여하였음을 시사한다.

그림 2. 에서 확인할 수 있듯 오른쪽 배외측 전전두피질에서 큰 LRP 결과값이 나왔다. 이는 기존의 fNIRS 연구에서 주요우울장애 환자들의 오른쪽의 전전두피질의 활성도가 대조군에 비해 크다는 결과와

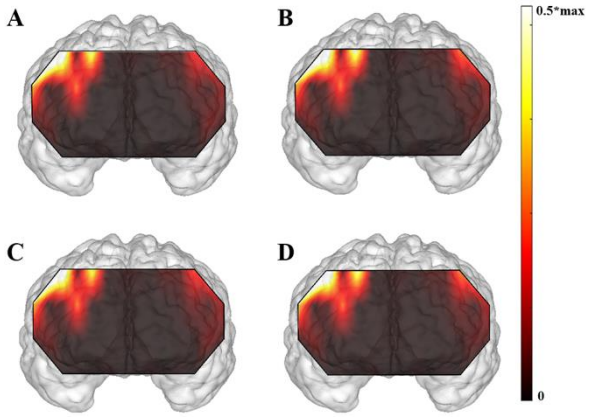


그림 2. 시간축으로 평균 한 LRP 결과값. (a) 진음성의 ΔHbO의 LRP 결과값, (b) 진양성의 ΔHbO의 LRP 결과값, (c) 진음성의 ΔHbR의 LRP 결과값, (d) 진양성의 ΔHbR의 LRP 결과값.

동일하다. 또한 왼쪽 배외측 전전두피질에서도 비교적 큰 LRP 결과값이 나왔다. 이는 주요우울장애 환자들이 전전두피질의 fNIRS 데이터에서 비대칭성을 가지고 있다는 특징을 제안된 모델이 잘 추출했음을 시사한다.

그림 3. 은 머신러닝을 수행하였을 때 직접 추출한 특징을 이용한 피셔 점수의 결과값을 나타낸다. 직접 추출한 특징을 이용하였을 때의 결과값이 제안된 모델의 LRP의 결과값과 비슷한 영역(오른쪽 배외측 전전두피질)에서 활성도가 높은 것을 확인하였다.

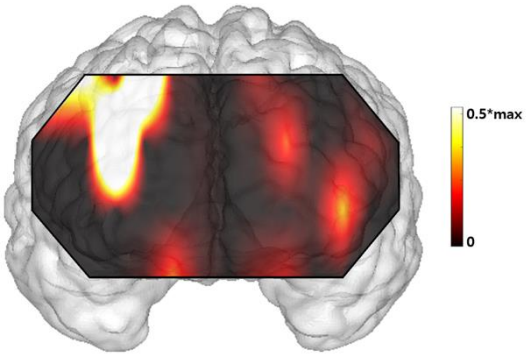


그림 3. 채널에 대한 피셔 점수 분포

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: 202013B10).

5.참고 문헌

[1] Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. et al. “Major depressive disorder.” *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1-20, 2016

[2] Chmielewski, M., Clark, L. A., Bagby, R. M., & Watson, D. “Method matters: Understanding diagnostic reliability in DSM-IV and DSM-5. Journal of abnormal psychology, 124(3), 764-769, 2015.

[3] Parvathaneni Naga Srinivasu, N. Sandhya, Rutvij H. Jhaveri, Roshani Raut, “From blackbox to explainable AI in healthcare: Existing tools and case studies”, 2022, 20, 2022.

P-091

Deep Visual SLAM 기반 대장내시경 3차원 맵 생성 알고리즘 개발

최태민[1*], 백동현[2], 최현동[1], 한연규[1], 허지혜[3], 이동헌[1,3]

충남대학교 대학원 의공학 협동과정[1]

충남대학교 의과대학[2]

충남대학교병원 의생명연구원 빅데이터센터[3]

Development of Deep Visual SLAM-based 3D Map Generation Algorithm for Colonoscopy

Tae Min Choi[1*], Dong Hyeon Baek[2], Hyeon Dong Choi[1], Yeon Gyu Han[1], Ji Hye Heo[3], Dong heon Lee[1,3]

Department of Biomedical Engineering, Interdisciplinary Program, Chungnam National University, Korea

College of Medicine, Chungnam National University, Korea

Bigdata Center, Biomedical Research Institute, Chungnam National University Hospital, Korea

*titihappy98@gmail.com

Abstract

Colonoscopic 3D map generation using monocular colonoscopy has emerged as a novel algorithm that transforms 2D colonoscopic images into a 3D map. The proposed algorithm consists of two steps: uninformative frame classification and deep visual SLAM. In the first step, to generate a continuous 3D map, non-informative frames, which are blurry or occluded by bubbles and other factors, are filtered out using a classification algorithm. In the second step, a MonoDepth2-based deep visual SLAM is trained through self-supervised depth and pose estimation using colonoscopic images. Ultimately, the proposed deep visual SLAM-based 3D map generation algorithm demonstrates high performance with an accuracy of 0.995, AUROC of 0.981, and F1-score of 0.981, successfully generating a natural colonoscopic 3D map.

1. 연구 배경

대장은 전체 길이가 약 1.5m의 관모양의 장기이며 해부학적 위치를 막창자, 상행결장, 횡행결장, 하행결장, 구불결장, 직장으로 구분할 수 있다. 그러나 실제로는 연속된 구조이며 뚜렷한 경계가 있지 않아 내시경 시술 의사의 재량에 따라 대장의 위치를 기술한다. 또한 사람에 따라 대장의 구조가 다양하게 관찰될 수 있으며, 주위 장기와의 관계, 이전 수술력에 따른 장 유착 등의 다양한 요인으로 대장의 위치와 형체가 결정되게 된다 [1].

대장내시경 시, 내시경 기기의 진입과 회수를 반복하면서 병변을 관찰하기 때문에 내시경 내부의 입체적인 상황을 고려하여 판단할 수 있으나, 이를 영상으로 남길 때 2차원의 평면 이미지로 저장하므로 대장과 병변의 입체 구조를 반영하는데 한계가 있다. 또한 병변의 위치 및 크기 모양을 현재의 내시경 이미지와 기록지만으로 정확하게 판단하는 것은 어려우므로 다음에 시행하는 추적 대장내시경 시에도 같은 병변의 재발인지 새로운 병변인지 대한 구별이 불가능하다는 한계점이 있다 [2].

또한 편평한 병변의 경우 2차원 영상에서는 관찰이 어려워 3차원 영상으로 구현 시 용종 발견율이 올라간다는 연구 결과가 있으며, 3차원 영상 획득 방법인 가상 대장 내시경 (Virtual Endoscopy)이 개발되었다. 그러나 가상 대장 내시경은 CT촬영 기반 방법이라는 한계점이 있으며, 여전히 대장 내시경을 통해 정확한 진단이 필요한 병변들이 있고 발견한 병변의 절제(resection)가 필요하다 [3].

따라서 환자 맞춤형으로 대장내시경을 통해 3차원 대장 이미지 맵을 만들 수 있다면, 첫 번째로 병변의 위치, 크기 및 주변 구조물을 동시에 파악할 수 있으며, 두 번째로 대장 내, 내시경의 상대적인 위치를 파악할 수 있다는 장점이 있다.

유사 선행연구로 Visual Simultaneous Localization and Mapping (SLAM) 기술을 이용하여 3차원 이미지 맵을 생성하는 연구들이 보고되었지만, 실제 환자의 대장 내시경 영상의 다양한 잡음 환경을 반영하지 않은 이상적인 영상에 적용한 결과라는 한계점이 있다 [4]. 따라서 본 연구는 Visual SLAM 기술과 다양한 잡음 영상을 스크리닝하는 딥러닝 모델의 융합으로 3차원 맵을 생성하는 알고리즘을 제안한다.

2. 연구 방법

제안하는 대장내시경 3차원 이미지 맵 생성 알고리즘은 두 단계로 구성된다 (그림 1). 1단계는 대장내시경 영상에서 Visual SLAM을 적용할 수 있는 informative 영상만을 선별하는 단계이며, 2단계는 선별된 informative 영상을 이용하여 Visual SLAM을 적용하여 3차원 맵을 생성하는 단계이다.

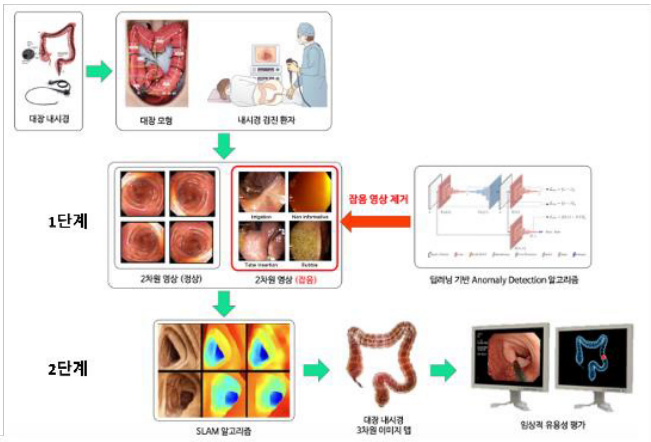


그림 1. 대장내시경 3차원 맵 생성 연구 개요

본 연구에서 사용한 대장내시경 이미지 데이터셋은 공개 데이터셋인 EndoMapper 데이터셋과 [5] Hamlyn 데이터셋 [6], 그리고 충남대학교병원에서 구축한 데이터셋을 사용하였다. 대장내시경 동영상은 20 fps이며, 모델 입력 사이즈에 맞게 224 x 224 pixel 크기로 조정하였다.

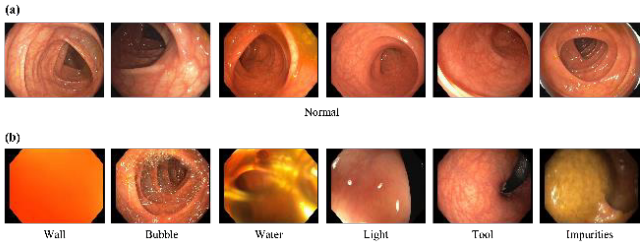


그림 2. 대장내시경 동영상 frame 구성의 예 (a) Informative 영상: 내시경 경로가 보이는 경우 (b) Non-informative 영상: 내시경 경로 외에 대장 벽을 바라보는 경우(Wall), 거품이 있는 경우(Bubble), 내시경에서 물을 쏘는 경우(Water), 빛 반사가 심한 경우(Light), 수술도구가 보이는 경우(Tool), 대변 등 이물질이 있는 경우(Impurities)

먼저 대장내시경 영상에서 Visual SLAM을 적용할 수 있는 informative 영상만을 선별하는 딥러닝 모델은 ImageNet 데이터셋으로 사전 학습된 ResNet34, DenseNet201, EfficientNet-b4를 사용하였다. 학습 이미지(4,126개), 검증 이미지(1,179개), 실험 이미지(591개)으로 7:2:1의 비율로 구성하였고 무작위 색상변환, 반전 등의 증강(augmentation) 기법을 학습 이미지에 적용하였다.

다음으로 선별된 informative 영상을 이용하여 Visual SLAM을 적용하여 3차원 맵에서 Depth와 Pose를 생성하기 위해 사용된 딥러닝 모델은 MonoDepth2 [7]를 사용하였다 (그림 3). 대장내시경의 깊이 영상은 획득할 수 없으므로, 단일 영상으로 깊이를 추정하는 깊이를 추정하는 Monocular depth estimation을 수행한다. 이 때 입력 영상을 변환하여 왼쪽, 오른쪽 영상을 쌍으로 만들어 스테레오 영상과 같은 효과로 깊이를 추정하는 방식을 사용한다. 또한 동시에 카메라의 위치를 추정하는 pose estimation도 수행한다. ResNet18 구조의 사전 학습된 모델을 자가 지도 학습(Self-Supervised Training) 방법을 적용하여 6-DoF 자유도의 Pose를 추정한다. 마지막으로 추정한 Depth와 Pose 결과 영상들을 결합하여 pseudo RGB-D 영상을 구성하고, 3D Reconstruction을 적용한다 (그림 3).

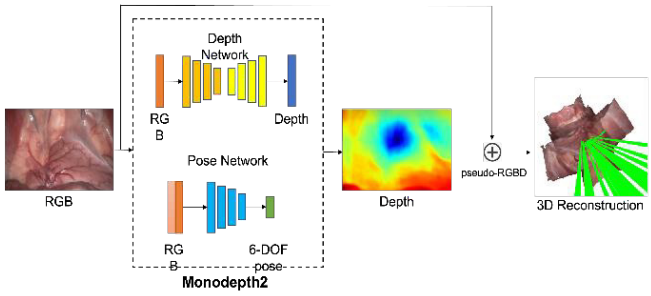


그림 3. Deep Visual SLAM 딥러닝 모델 구조 및 3D reconstruction 과정

3. 연구 결과

EndoMapper 데이터셋에 대해 informative 영상을 선별하는 딥러닝 모델의 성능을 accuracy, AUROC, F1-score로 평가하였다. 3가지 딥러닝 모델의 성능은 큰 차이가 없었으며 DenseNet201에서 가장 높은 성능을 보였다 (표 1). 또한 Informative 영상을 이용하여 visual SLAM을 적용한 정량적 결과는 그림 4와 같다.

표 1. Informative 대장 frame 분류 비교 결과

Model	Accuracy	AUROC	F1-Score
ResNet34	0.994	0.979	0.979
DenseNet201	0.995	0.981	0.981
EifficientNet-b4	0.975	0.934	0.934

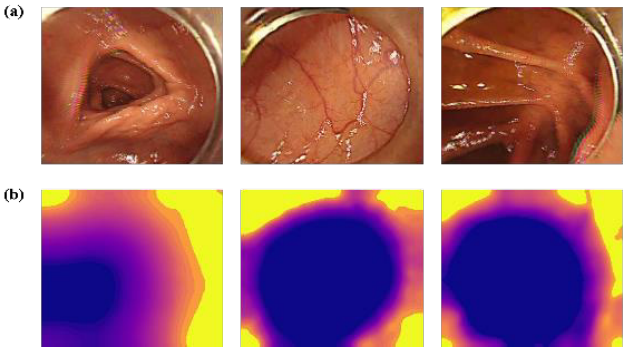


그림 4. Visual SLAM을 적용한 정량적 결과 예시
(a) 원본 영상 (b) 깊이 추정 영상

4. Acknowledgements

이 논문은 2021년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단-의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(No. NRF-2021R1I-1A3047535)이며, 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 연구되었음(NRF-2022M3J6A1084843).

5. 참고 문헌

[1] Jorge, Jose Marcio Neves, and Angelita Habr-Gama. "Anatomy and embryology." *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery* (2011): 1-22.

[2] Vázquez, David, et al. "A benchmark for endoluminal scene segmentation of colonoscopy images." Journal of healthcare engineering 2017 (2017).

[3] Deka, Ankur, et al. "Dense 3D Reconstruction of Endoscopic Polyp." BIOIMAGING 2018 (2018): 159-166.

[4] Islam, ABM Rezbaul, et al. "non-informative frame classification in colonoscopy videos using CNNs." Proceedings of the 2018 3rd international conference on biomedical imaging, signal processing. 2018.

[5] Azagra, Pablo, et al. "Endomapper dataset of complete calibrated endoscopy procedures." arXiv preprint arXiv:2204.14240 (2022).

[6] Recasens, David, et al. "Endo-depth-and-motion: reconstruction and tracking in endoscopic videos using depth networks and photometric constraints." IEEE Robotics and Automation Letters 6.4 (2021): 7225-7232.

[7] Godard, Clément, et al. "Digging into self-supervised monocular depth estimation." Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision. 2019.

P-092

심장 내 초음파 영상을 위한 영상 빔포밍 기법: 비교 연구

김현희[1], 조성희[2], 김철홍[1,2*]

포항공과대학교 융합IT공학과[1], 전자전기공학과[2]

Nonlinear pth root spectral magnitude scaling image beamforming for intracardiac echocardiography

Hyunhee Kim[1], Seonghee Cho[2], Chulhong Kim[1,2*]

Integrated IT Engineering[1], Electrical Engineering[2], Pohang University of Science and Technology, Korea

*chulhong@postech.ac.kr

Abstract

Intracardiac echocardiography (ICE) is a technique used during surgery to visualize the structure and movement of the heart by imaging through the right atrium. This technique provides a wide field of view, deep imaging depth, and high frame rate for accurate diagnosis and treatment. However, the quality of the images can be degraded by artifacts caused by the transducer, such as sidelobe and grating lobe artifacts. Conventionally, aperture apodization algorithms are used to suppress these artifacts, but they also decrease lateral resolution, which is not desirable in ICE. In this study, four beamforming algorithms were compared and tested in ICE: nonlinear pth root delay and sum (NL-p-DAS), nonlinear pth root spectral magnitude scaling (NL-p-SMS), delay-and-sum with coherence factors (DAS+CF), and delay and sum (DAS). Phantom and *ex vivo* experiments were conducted to compare the performance of each algorithm. All three algorithms were found to improve image contrast and sidelobe suppression compared to conventional DAS, but NL-p-SMS showed the best axial resolution and suppression of grating lobe artifacts and DAS+CF showed the best lateral resolution.

1. 연구 배경

심장 내 초음파(Intracardiac echocardiography, ICE)는 부정맥 치료를 위한 고주파 전극도자 절제술에서 수술기기의 위치를 파악하거나 심장질환을 진단하는 데 중요한 역할을 한다. 수술 시 사용되는 심장내 초음파 카테터는 주로 대퇴 동맥에 치료기구와 함께 삽입되는데, 이때 판막 이나 심장내 근육의 비정상적인 기능을 초음파 영상을 통해 진단하는데 사용이 되게 된다 [1]. 하지만 이때 사용되는 심장 초음파 영상의 경우 고주파 절제 카테터와 함께 사용되었을 때 영상에서 사이드로브나 그레이팅 로브와 같은 영상 아티팩트가 발생하게 된다. 이와 같은 경우, 발생한 아티팩트는 영상의 질을 떨어뜨려 수술자가 수술 경과 혹은 병의 진단의 판단을 저해하게 되는 요인이 된다 [2].

이와 같은 아티팩트는 일반적인 초음파 영상에서도 나타날 수 있는데 이를 해결하기 위해 초음파 영상을 구성하는 신호를 처리하는 과정 중 새로운 빔포밍 기법들에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. 본 연구에서는 이와 같은 빔포밍 기법들 중 아티팩트를 줄일 수 있는 기능이 뛰어나다고 알려진 방법들, 지연과 합(Delay and Sum), 일관성 계수를 적용시킨 지연과 합 (Delay and Sum with Coherence factor) [3], 비선형 p 제곱근 지연과 합 (Nonlinear pth root delay and sum) [4], 비선형 p 제곱근 주파수 스펙트럼 크기 조정 (Nonlinear pth root spectral magnitude scaling) [5] 를 체내 삽입형 심장 초음파 트랜스듀서를 이용한 영상 실험에 적용시키고 영상에 나타나는 아티팩트의 크기를 비교하고 돼지 심장을 이용한 초음파 영상에서 성능을 비교하였다.

2. 연구 방법

초음파 영상을 얻기 위한 시스템으로는 6.7MHz를 중심주파수로 가진 64개의 채널을 가진 삽입형 심장내 초음파 탐촉자 (Acuson AcuNav 8F, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)가 사용되었다. 영상을 재구성하기 위해 프로그래밍이 가능한 초음파 연구 플랫폼 (Vantage 256, Verasonics Inc., Kirkland, WA, USA) 이 사용되었으며, 초음파 탐촉자와 플랫폼은 자체 개발한 컨버터와 채널 커넥터(Swiftlink, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) 를 통해 연결되었다.

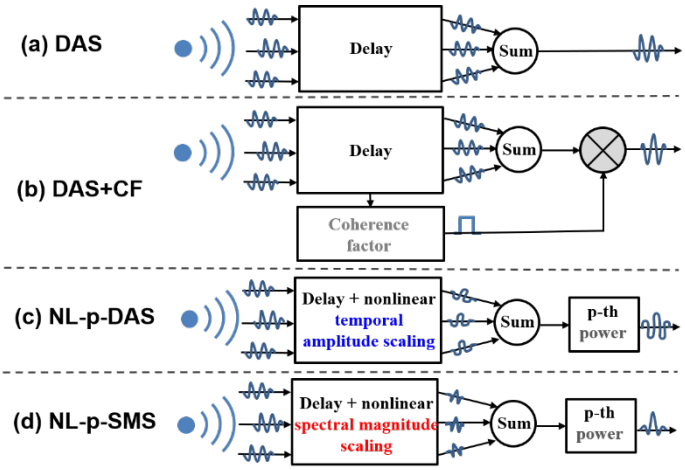


그림 1. 빔포밍 신호처리 계략도 **(a)** Delay and Sum (b) Delay and Sum with Coherence factor (c) Nonlinear pth root delay and sum (d) Nonlinear pth root spectral magnitude scaling

심장 초음파 영상에서 수술기구 등에 의해 생기는 사이드로브 아티팩트와 그레이팅 로브 아티팩트를 모사하기 위해 상온의 물 속에 2 mm 두께의 스테인리스 봉을 2 cm 깊이에 위치시킨 후 체내 삽입형 심장 초음파 트랜스듀서를 이용해 영상을 진행하였다. 또한 심장 초음파 조직 영상을 비교하기 위해 ex-vivo 상태의 돼지 심장을 상온의 물에 담구어둔 상태로 초음파 영상 실험을 진행하였다.

3. 연구 결과

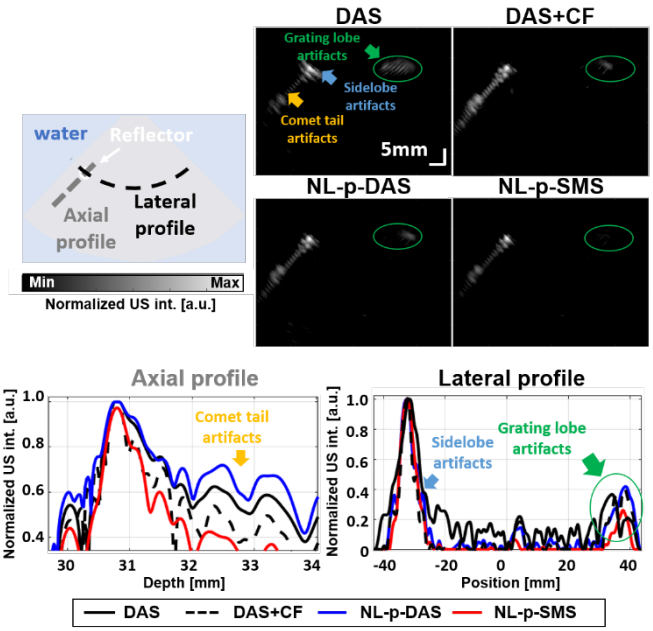


그림 2. 인체 삽입형 심장 초음파 탐촉자를 이용하였을 때 발생하는 아티팩트 영상 비교 결과

그림 2. 는 인체 삽입형 심장 초음파 탐촉자를 이용해 초음파 영상에서 발생하는 아티팩트의 크기를 비교한 결과이다. 실험에 사용된 스테인리스 봉 (Reflector)으로 인해 영상 내부에서 스테인리스 좌우로 발생하는 사이드로브 아티팩트, 스테인리스 봉의 깊이 방향으로 발생하는 혜성 꼬리 아티팩트 그리고 아무것도 위치하지 않은 곳에서 발생하는 그레이팅 로브 아티팩트의 총 3가지의 영상 아티팩트를 확인할 수 있었다. 그리고 아티팩트의 크기를 비교하였을 때 영상과 라인 프로파일 결과에서 비선형 p 제곱근 주파수 스펙트럼 크기 조정 빔포밍 기법이 지연 및 합 방법과 비교하였을 때 사이드로브의 크기는 18 %, 혜성 꼬리 아티팩트는 31 %, 그리고 그레이팅 로브의 크기는 17 %로 다른 빔포밍 방법들과 비교했을 때 가장 많이 아티팩트의 크기가 줄어든 것을 확인할 수 있었다.

반면 그림 3. 에서도 볼 수 있듯이 돼지 심장 근육 조직 초음파 영상에서는 같은 깊이에 위치한 심장 조직과 물의 신호를 이용하여 대비 대 잡음 비율 (Contrast to Noise ratio)을 비교하였을 때, 지연과 합 방법과 비교하여 세가지 빔포밍 방법의 경우 모두 향상된 결과를 얻을 수 있었다. 그중 일관성 계수를 적용시킨 지연과 합 방법이 가장 뛰어난 대비 대 잡음 비율을 보였으나, 비선형 p 제곱근 주파수 스펙트럼 크기 조정 빔포밍 기법의 결과와 비교하여 0.01 이내의 수치 차이를 보였다. 이는 두 빔포밍 기법들의 조직과 조직이 아닌 부분을 구별하는 능력에 큰 차이가 없다는 것을 의미한다고 볼 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제 (2020R1A6A1A03047902, NRF-2019R1A2C2006269 and 2021M3C1C3097624)와 the Korea Medical Device Development Fund, 그리고 BK21 FOUR program의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] Enriquez, A., et al. “Use of Intracardiac Echocardiography in Interventional Cardiology: Working With the Anatomy Rather Than Fighting It” Circulation, 2018. 137(21): p. 2278-2294.

[2] Bertrand, P. B., R. A. Levine, E. M. Isselbacher and P. M. Vandervoort (2016). "Fact or Artifact in Two-Dimensional Echocardiography: Avoiding Misdiagnosis and Missed Diagnosis." J Am Soc Echocardiogr 29(5): 381-391.

[3] Camacho, J., M. Parrilla and C. Fritsch (2009). "Phase coherence imaging." IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 56(5): 958-974.

[4] Matrone, G., A. S. Savoia, G. Caliano and G. Magenes (2016). "Ultrasound plane-wave imaging with delay multiply and sum beamforming and coherent compounding." Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc 2016: 3223-3226.

[5] Cho, S., S. Jeon, W. Choi, R. Managuli and C. Kim (2020). "Nonlinear pth root spectral magnitude scaling beamforming for clinical photoacoustic and ultrasound imaging." Opt Lett 45(16): 4575-4578.

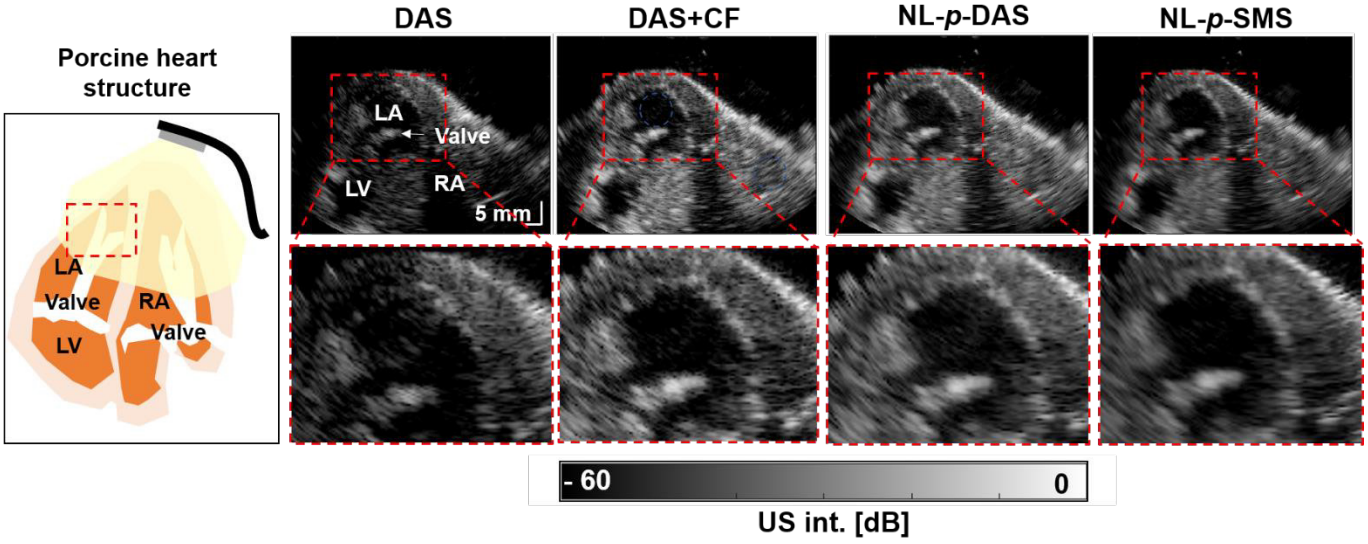


그림 3. *Ex vivo* 돼지 심장 심장 내 초음파 영상

Multi-modal deep learning classification of strokes within 6 hours

Sampa Misra[1], Chiho Yoon[1], Kwang-Ju Kim[2], Bum Joon Kim[3*], and Chulhong Kim[1*]
[1]Department of Electrical Engineering, Convergence IT Engineering, Mechanical Engineering, Medical Device Innovation Center, and Graduate School of Artificial Intelligence, Pohang University of Science and Technology, Pohang 37673, South Korea.
[2]Electronics and Telecommunications Research Institute, Daegu, South Korea.
[3]Department of Neurology, Asan Medical Center, Seoul, Korea
sampamisra@postech.ac.kr; *medicj80@hanmail.net; *chulhong@postech.edu

Abstract

Acute ischemic stroke (AIS) is the most prevalent cause of physical disability in adults. Clinicians use imaging-based acute stroke onset time (SOT) to make crucial decisions regarding stroke treatments, such as thrombolysis or thrombectomy. Patients may receive intravenous thrombolysis and undergo endovascular thrombectomy (EVT) within 3 or 4.5 h and 6 h from SOT, respectively. Most of the classification algorithms developed so far classify SOT within 4.5 h for thrombolysis. Here, we report a deep learning (DL)-based multi-modal classification model for classifying SOT within 6 h to find patients requiring EVT. According to the findings of the cross-validation, our proposed method correctly identify SOT within 6 hours, attaining an F0.5 score of 80.6%. The DL model utilizes many modalities of magnetic resonance (MR) images to develop a useful decision-support tool for stroke treatments.

1. Introduction

Along with coronary heart disease and cancer, acute ischemic stroke (AIS) is also a significant cause of patient mortality. Fortunately, there are time windows for reperfusion therapies, therefore early detection of AIS symptoms is crucial. Patients may receive intravenous thrombolysis within 3 or 4.5 hours of the stroke onset (SOT) [1]. However, 25% of stroke victims are unaware of the timing of their initial symptoms. Patients with uncertain onset or wake-up strokes may benefit in these situations from magnetic resonance (MR) imaging [2]. Within minutes of a stroke, diffusion-weighted imaging (DWI) can detect ischemia lesions with a reduced apparent diffusion coefficient (ADC). Additionally, after 1–4 hours, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) can detect a net increase in the amount of water in the brain. DWI-FLAIR mismatch can therefore be used to identify stroke patients. However, sole dependence on the mismatch model may incorrectly categorize certain individuals who could benefit from medication because it is overly restrictive [3]. The recommended course of care for AIS patients is endovascular thrombectomy (EVT) as it is performed for patients within 6 h from SOT. Therefore, identifying the target population for EVT using neuroimaging to determine the stroke onset is still a useful strategy. For the diagnosis and treatment of ischemic stroke, the identification and quantification of acute lesions on DWI are essential. Although it is labor- and time-intensive, manual segmentation of acute ischemic lesions is still regarded as the gold standard. Numerous automatic and semi-automatic methods have been proposed to assist doctors in addressing this problem. In clinical practice, fully automatic algorithms are preferred since semi-automatic methods are still prohibitively expensive.

We propose a DL-based multi-modal classification model for classifying SOT within 6 h to find patients requiring EVT. We tested this approach using a dataset collected from the stroke center.

2. Materials and methods

2.1 Dataset

The Asan Medical Center in Seoul, South Korea, provided two datasets (*Dataset 1* and *Dataset 2*) of brain MR images. The study received approval from the Institutional Review Board at Asan Medical Center in Seoul, South Korea. For every AIS patient, the SOT and MR imaging timings were noted. These patients were split into two groups based on their SOT results: negative (less than 6 hours) and positive (more than 6 hours). Datasets *1* and *2* were utilized for segmentation and classification, respectively. Three MR (DWI (b1000), DWI (b0), and ADC) and ROI images made up *Dataset 1*. The segmentation model was consequently trained using *Dataset 1*. For *Dataset 2*, there were four MR images available: DWI (b1000), DWI (b0), ADC, and FLAIR images. Fig. 1 shows examples of images for Datasets *1* and *2*. Patients with stroke symptoms who are candidates for EVT within 24 hours are included in this dataset.

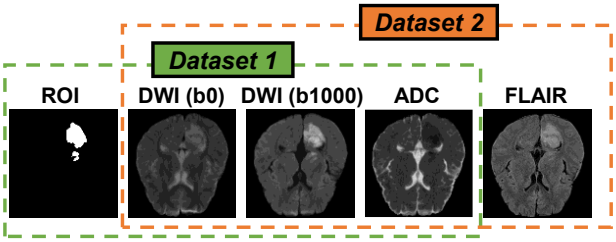


Fig. 1 Example of acquired datasets.

Fig. 2 depicts the overall structure of the proposed method. SOT classification cannot be done with just the data and information from MR images. As a result, identifying ROIs is crucial for accurate classification. A powerful segmentation model is proposed to precisely segment the stroke lesions from *Dataset 1*. By gathering supplementary and interdependent cross-modal data, we developed a multi-modal U-Net (MM-UNet) model using multi-path architecture [4] in this instance to produce an accurate outcome. The greatest signal intensity of DWI (b1000) is recognized to provide significant information, hence a weighted MM-UNet model is also

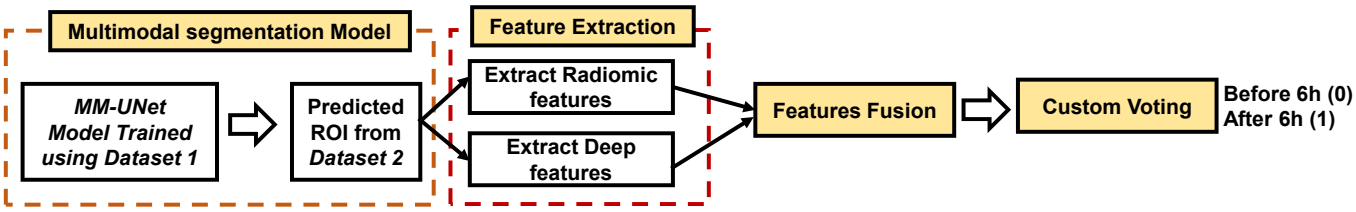


Fig. 2 Overall structure of the proposed method.

developed that gives DWI (b1000) data twice the weight among different modal inputs. Radiologists may not have to spend as much time designating ROIs thanks to the artificial segmentation network. Deep and radiomic features generation are the two approaches we proposed for creating image features for classification. 62 radiomic features were extracted from the ROI of ADC and FLAIR MR images. Automatic latent feature extraction was performed on DWI (b1000), ADC, and FLAIR images. The MM-UNet and ResNet-18 models were used to get these deep features. Instead of attempting to learn a previously learned feature repeatedly, the Resnet model focuses on learning unique features. As a result, training is significantly quicker and more accurate. We chose the ResNet-18 model since it has been successfully used to classify images across a variety of applications. The 62 deep features produced by the multi-modal classification model and the 62 radiomic features produced by feature extraction were merged to produce 124 features. The final results were obtained using custom voting systems for robust classification.

3. Results

In an experiment, segmentation results were compared and analyzed based on the network. The results are shown in Table I. While utilizing only DWI(b1000) images, the U-Net model performs the best across different single-modality images, however, it performs the worst using only DWI(b0) images. It is important to note that multi-modal (MM-U-Net) models produce superior segmentation results as compared with single-modal (U-Net) models.

The classification performance of models for radiomic features, deep features, and combinations of radiomic and deep features using multi-modal MR images is shown in Fig. 3. In comparison to the approach using radiomic features, the method utilizing deep learning features increased the F0.5 score by roughly 40.5%, and the method using both features

Table I. Cross-validated segmentation results (intersection over union (IOU), dice score) using different network. All metrics are reported in mean ± std format. The best results are highlighted in bold.

Network (Input Images)	IOU (%)	Dice (%)
U-Net (ADC)	50.50±2.35	60.70±2.20
U-Net (DWI(b0))	13.80±2.19	18.20±3.01
U-Net (DWI(b1000))	64.78±3.18	73.84±3.90
MM-U-Net (ADC+ DWI(b0) + DWI(b1000))	**68.88±1.43**	**76.38±1.01**

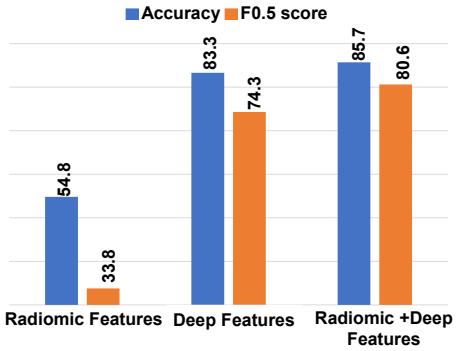


Fig. 3 The classification performance results (Accuracy and F0.5 score) when the proposed model is trained using multi-modal images.

increased it by an additional 6%. It is worth noting that the overall performance were improved by combining radiomic and deep features.

In conclusion, a tough but essential task for better stroke diagnostic and therapy selection is determining the SOT. A DL-based classification model is developed using deep and radiomic features to classify SOT within 6 h. This DL method may potentially help clinical decision-makers with acute stroke treatment.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation (NRF) grant (NRF-2019R1A2C2006269 and 2020M3H2A1078045) funded by the Ministry of Science and ICT (MSIT).

5. References

[1] N. T. Cheng and A. S. Kim, "Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke within 3 hours versus between 3 and 4.5 hours of symptom onset," The Neurohospitalist, vol. 5, no. 3, pp. 101-109, 2015.

[2] A.-H. Cho et al., "Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke," Cerebrovascular Diseases, vol. 25, no. 6, pp. 572-579, 2008.

[3] G. Thomalla et al., "DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study," The Lancet Neurology, vol. 10, no. 11, pp. 978-986, 2011.

[4] J. Dolz, C. Desrosiers, and I. Ben Ayed, "IVD-Net: Intervertebral disc localization and segmentation in MRI with a multi-modal UNet," in International workshop and challenge on computational methods and clinical applications for spine imaging, 2018, pp. 130-143: Springer.

P-094

뇌 T1 강조 영상을 이용한 딥러닝 허혈성 뇌졸중 분할

정현수[1], 윤치호[1], 임현석[1], 원종준[2], 김철홍*[1]

포항공과대학교 인공지능대학원, 전자공학과, 창의융합공학과[1]

울산대학교 의과대학 의공학과[2]

Deep learning-based ischemic stroke segmentation from brain T1-weighted MR image

Hyunsu Jeong[1*], Chiho Yoon[1], Hyunseok Lim[1], Hyunseok Lim[1], Jongjun Won[4], Chulhong Kim[1*],

Graduate School of Artificial Intelligence (GSAI), Department of Electrical Engineering, Convergence IT Engineering, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Pohang, South Korea[1]

Department of Biomedical Engineering, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea[2]

chulhong@postech.ac.kr

Abstract

Accurate ischemic stroke segmentation is essential because by pinpointing location and size of lesion, it assists in determining effective treatment methods. Deep learning methods are spotlighted to allow radiologists to reduce time and high labor costs for the segmentation. To applying a deep learning model to medical fields, it is crucial to evaluate the generalization performance on clinically pertinent measures. Here, we developed an ischemic lesion segmentation model which utilizes multi-scale features with preprocessing methods: foreground crop and skull stripping. Also, we conducted ablation studies to compare a 3d-based model to 2D-based models. We finally proposed an ensemble of 3D and 2D model and evaluated it on voxel-wise metrics and lesion-wise metrics which is what matters to neurologists. The proposed method is awarded Top-2 in MICCAI ISLES Challenge.

1. 연구 배경

허혈성 뇌졸중 (ischemic stroke)은 뇌동맥 폐색으로 인해 산소가 공급되지 않아 발생하는 뇌 조직 부위의 괴사를 의미한다. 뇌동맥 폐색이 발생되면 뇌혈류양이 줄어드는데 정도가 심하면 뇌경색 (infarct core) 단계로 접어들며, 이 단계에서는 재관류 (refusion) 이후에도 뇌조직 회복이 불가능해진다. 뇌허혈이 시작 (onset)되는 시간에 따라 초급성 (hyperacute), 급성 (acute), 아급성 (subactue), 만성 (chronic)으로 구분될 수 있다 [1].

허혈성 뇌졸중 병변을 분할하는 목적은 병변의 위치와 크기를 파악함으로써 효과적인 치료 방법을 결정할 수 있고, 뇌졸중 후의 어떤 재활 전략을 결정할지 도움을 주기 위해서이다. 하지만, 수동적으로 허혈성 뇌졸중을 분할하기 위해서는 의사들의 많은 시간을 필요로 하기 때문에 자동 분할 도구를 개발하는 것이 필수적이다.

딥러닝 기반 병변 분류 기술은 자동 분할 도구로써 많은 주목을 받고 있다. 딥러닝 기반 분할 모델을 임상에 적용하기 위해서는 일반화 성능이 뛰어난지 평가해야 한다. 예를 들어, 허혈성 뇌졸중은 일반적으로 MRI 장비를 통해 촬영이 이루어지는데, 병원마다 사용하고 있는 장비가 다르기 때문에 최종적으로 얻어지는 영상이 조금씩 다르다. 이로 인해, A 병원의 허혈성 뇌졸중 데이터로 학습한 딥러닝 모델을 B 병원의 데이터에 검증하면 성능이 급격히 저하되는 문제가 있다. 이러한 이유로 의료 인공지능 분야에서 딥러닝 모델의 일반화 성능을 측정하는 것이 필수적이다.

2022년 국제의료영상컴퓨팅 및 인터벤션 학술대회 (MICCAI)와 BrainLes 워크샵은 일반화 성능에 초점을 맞춘 허혈성 뇌졸중 분할 대회인 Anatomical Tracings of Lesions After Stroke (ATLAS)를 공동주최하였다. 2022 ATLAS 대회에서는 총 44개의 서로 다른 코호트로 구성된 1271개의 T1 강조 MRI 데이터가 사용되었다. 33개의 코호트로부터 학습데이터 655개, 내부 검증 (internal validation) 데이터 300개가 선별되었고, 11개의 코호트로부터 외부 검증 (external validation) 데이터 316개가 선별되어 제공되었다. 또한, 이 대회에서는 기존의 분할 모델 평가 지표인 dice 점수 외에 신경학자들이 관심을 갖을 만한 다른 추가 지표들을 사용하여 분할 모델을 평가했다. 예를 들어, 딥러닝 분할 모델에서 주로 사용되는 voxel 기반 dice 지표는 연결되지 않은 작은 병변들을 놓쳐도 결과가 좋게 나오는 단점이 있다 (그림 1). 그렇기 때문에, voxel 기반이 아닌 병변 기반 지표를 포함하여 분할 모델들을 종합적으로 평가했다 [2][3].

본 연구에서는 ATLAS에서 제공해주는 뇌 MRI T1 강조 (T1-weighted) 영상을 기반으로 다양한 전처리 기법 적용 및 다중 스케일을 학습하는 딥슈퍼비전 (deep supervision) 기반 U-Net 앙상블 모델을 소개한다. 또한, 3D 기반의 분할 모델과 2D 기반의 분할 모델을 비교함으로써 허혈성 뇌졸중 분할에 적합한 모델이 무엇인지 분석하였다.

2.연구 방법

그림 2는 딥러닝 학습을 위한 모든 과정을 나타낸다. 먼저 전처리 단계에서는 HD-BET을 이용해 뇌 영역만 추출하였으며 관심영역이 아닌 부분들은 추가로 제거하였다 (foreground crop). 관심영역이 아닌 부분들의 intensity 값들이 정규화 (normalization) 과정에 포함된다면 평균, 분산 값에 너무 큰 영향을 미치기 때문에 관심영역에 속한 intensity 값들만 고려하여 정규화를 진행하였다. 학습을 위한 모델로는 U-Net을 사용하였으며, 병변의 다양한 크기를 고려해 다중 스케일 기반 특징맵을 학습할 수 있도록 딥슈퍼비전 auxiliary loss를 구성하였다. 학습을 위한 하이퍼파라미터는 adam 옵티마이져, 모멘텀 0.99, 학습비율



(a) 2D Axial (b) 2D Coronal (c) 2D Axial (d) 3D (e) Ground truth

그림 1. 왼쪽부터 2D기반 모델과 최종 앙상블 모델의 예측 결과들을 나타낸다. 병변 별 크기는 작은 것부터 큰 것까지 다양하며, ground truth의 빨간색 점선은 연결되지 않은 작은 병변들을 표현한다.

(learning rate) 0.01, poly learning rate 기반 스케줄러를 사용하였으며 1000 epoch 동안 학습이 진행되었다. 최종 제안된 모델은 3D, 2D 기반 앙상블한 모델이다 (그림 2).

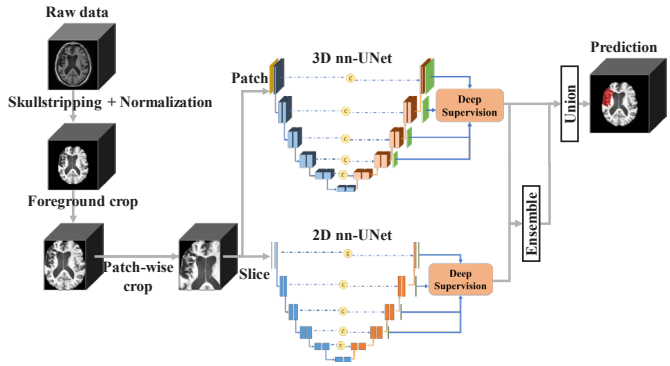


그림 2. 전처리 과정을 포함한 딥슈퍼비전 기반 U-Net 앙상블 모델

3. 연구 결과

표 1에서 볼 수 있듯이 3D 기반 분할 모델이 2D 기반 분할 모델에 비해 모든 지표에서 뛰어남을 확인할 수 있었다. 특히 그림 2에서 보면 2D 기반의 모델들은 상대적으로 작은 병변들을 잘 발견하지 못한 것을 확인할 수 있다. 허혈성 뇌졸중 병변 패턴은 보통 연결되지 않은 작은 병변들이 다수 분포하는데, 이러한 작은 병변들의 특징을 추출할 때 더 많은 공간정보를 담을 수 있는 3D 기반 컨볼루션 필터를 사용하는 것이 더 효과적이라고 볼 수 있다.

	Dice (↑)	VD (↓)	F1 (↑)	Count (↓)
3D	65.48	9656	56.08	4.523
2D Axial	57.50	10546	38.44	4.746
2D Coronal	57.97	9703	39.10	4.943
2D Sagittal	56.97	10822	40.96	4.86

표 1. 3D기반 모델과 2D기반 모델 결과를 분석한 표. VD: Volume Difference, F1: Lesion-wise F1, Count: Lesion-wise count difference.

또한, 표 2를 보면 제안한 모델이 다른 모델에 비해 일반화 성능이 뛰어남을 확인할 수 있다. 내부 검증 단계에서는 모든 지표들이 큰 차이를 보이지 않지만, 외부 검증 단계에서는 실제 성능차이가 많이 나는 것을 확인할 수 있다. 내부 검증 단계에서 3위를 기록한 yilenius 모델은 외부검증 단계에서 dice 점수 10%, f1 점수 6% 정도의 성능하락을 볼 수 있다. 반면 MIRC 모델의 f1 결과가 외부 검증 단계에서 더 좋아짐을 보였지만, dice에서 10% 이상의 성능하락을 보임으로써 부분적으로 일반화 성능이 떨어짐을 확인할 수 있었다. 상대적으로 우리가 제안한 모델은 dice, f1 점수의 하락정도가 적게 나타남을 보여줌으로써 일반화 성능이 강인함을 보였다.

Team (Rank)	Dice (↑)	VD (↓)	F1 (↑)	Count (↓)
Internal validation phase				
CTRL (1)	66.67	8804	56.43	4.536
Ours (2)	66.30	9535	55.94	4.500
yileinus (3)	65.98	9011	55.08	4.623
brainhack (4)	65.29	9036	55.43	4.640
MIRC (5)	62.22	9602	56.83	4.416
External validation phase				
CTRL (1)	61.0	4177	54.3	4.421
Ours (2)	59.9	4392	54.9	4.424
MIRC (3)	51.6	5001	58.4	4.380
BIA (4)	54.3	5108	47.9	4.193
yileinus (5)	56.0	4580	49.2	4.604

표 2. ATLAS 대회 순위 Top 5 결과표. 총 4개의 지표 각각 순위의 평균을 내어 최종 순위를 결정했다.

5. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation (NRF) of Korea 과제 (2023R1A2C3004880, 2020R1A6A1A03047902, 2021M3C1C3097624, 2020M3H2A1078045), BK21 Four program, Korea Medical Device Development Fund grant funded (9991007019, KMDF_PR_20200901_0008), Institute of Information & communications Technology Planning & Evaluation (IITP) grant funded (No.2019-0-01906, Artificial Intelligence Graduate School Program(POSTECH)) and Korea Evaluation Institute of Industrial Technology(KEIT) grant funded by the Korea government(MOTIE) 의 지원을 받아 수행되었음.

6.참고 문헌

[1] Vu, D., González, R. G., Schaefer, P. W., “Conventional MRI and MR angiography of stroke,” *Acute ischemic stroke: imaging and intervention*, pp. 115-137, 2006.

[2] Liew, Sook-Lei, et al. "A large, curated, open-source stroke neuroimaging dataset to improve lesion segmentation algorithms," *Scientific data*, vol. 9, no.1 2022.

[3] Hernandez Petzsche, Moritz R., et al. "ISLES 2022: A multi-center magnetic resonance imaging stroke lesion segmentation dataset." Scientific data 9.1 (2022): 762.

P-095

이중에너지 CT 에서의 골수부종 탐지를 위한 GAN 최적화 데이터 증강 기법

박춘수[1], 이동언[2], 김선호[2], 이시열[2], 이선영[2], 아쇽 캄발루루[2], 김민우[1*]

부산대학교 의생명융합공학부[1]

부산대학교 정보융합공학과 AI전공[2]

Optimized data augmentation method with GAN for bone marrow edema detection in dual-energy CT

Chunsu Park[1], DongEon Lee[2], SeonHo Kim[2], SiYeoul Lee[2], SeonYeong Lee[2], Ashok Kambaluru[1], MinWoo Kim[1*]

[1]School of Biomedical Convergence Engineering, Pusan National University, Korea

[2]Department of Information Convergence Engineering, Pusan National University, Korea

[*]mkim180@pusan.ac.kr

Abstract

Dual-energy computed tomography can serve as an excellent substitute for magnetic resonance imaging to identify bone marrow edema, but it has been rarely used in practice owing to issues with low contrast. To overcome these problems, we constructed a framework based on deep learning techniques to screen the disease from axial bone images. To cope with the scarcity of labeled samples, we developed a generative adversarial network (GAN). We combined the ideas of data augmentation optimized for GAN and Wasserstein GAN to stably generate synthetic images. A classification network was trained on the real and synthetic samples. As a result, its F1-score was improved by around 2.5% due to the GAN technique in diagnostic tests. The best F1-score achieved was 79.4%, where the recall and precision were 81.2% and 77.7%.

1. 연구 배경

이중에너지 전산화단층촬영(Dual-energy CT, DECT)은 에너지에 따라 감쇠 특성이 다른 물질 간의 대조를 형성함으로써 골수부종(Bone marrow edema) 판독을 위한 자기공명영상(MRI)의 대체재로 활용할 수 있다. 하지만 DECT는 정상 조직과 비정상 조직 사이의 대비(contrast)가 낮고 영상 내 아티팩트(artifact)가 존재한다. 따라서 임상의의 경험이 판독 성능을 크게 좌우하기 때문에 DECT는 골수부종 판독에 널리 활용되지 않고 있다. 최근 딥러닝 기술은 강력한 컴퓨팅 파워를 기반으로 다양한 의료 영상 분야의 문제를 해결하는 데 활용되고 있다[1]. 딥러닝 네트워크가 최적의 성능을 보장하기 위해서는 충분한 양의 데이터가 필요하지만, DECT는 상용화 역사가 상대적으로 짧기 때문에 데이터 부족 현상이 불가피하다.

본 논문에서는 실제와 유사한 형태의 새로운 훈련 데이터를 생성하기 위해 적대적 생성 신경망에 최적화된 데이터 증강 아이디어(Data augmentation optimized for GAN, DAG)[2]와 WGAN(Wasserstein GAN)의 비용함수를 결합한 WGAN-GP-DAG 구조를 제안한다. 그리고 골수부종 판독에 특화된 분류 네트워크를 구축하여 실제 영상과 합성 영상을 모두 학습에 활용한다. 결과적으로 GAN을 활용한 증강 기법은 이진 분류 테스트에서 판독 네트워크의 성능을 높게 향상시켰다.

2.연구 방법

본 연구는 IRB 승인을 받고 진행하였으며 전체 프레임워크는 그림 1과 같다. 총 73명 환자의 횡단면(axial) water-hydroxyapatite DECT 영상 중 50명의 데이터를 훈련, 나머지를 테스트로 활용하였다. 각 환자 데이터는 25-40개의 횡단면 영상으로 구성되어 있으며, 한 명의 영상의학과 교수가 MRI를 참고하여 각 영상에 관심영역(ROI)과 골수부종 여부를 라벨링(labeling) 하였다. 결과적으로, 훈련 및 테스트 데이터세트는 각각 2,897,

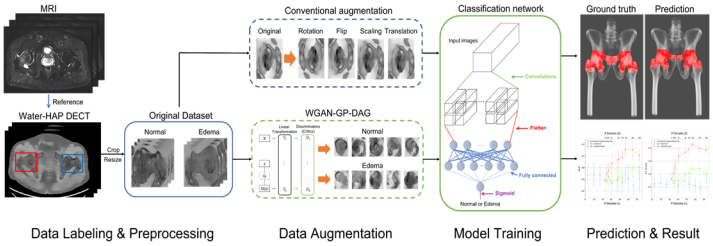


그림 1. GAN을 활용한 데이터 증강 시스템 개요도

1,297개의 ROI 영상을 포함한다. 우리는 영상 회전, 뒤집기, 확대 및 축소의 전통적인 증강기법에 더해 GAN 기반의 증강기법으로 각 14,000개 이상의 정상 및 골수부종 영상을 포함하는 데이터세트를 만들었다. 증강 데이터의 수는 클래스 불균형을 고려하여 결정되었으며 이를 판독 네트워크의 훈련 데이터로 활용하였다. 이 후 증강 기법의 유효성을 확인하기 위해 총 50명의 훈련 데이터 중 40명이 훈련, 나머지가 검증 데이터로 구성된 5개의 하위 집합을 만들어 종합적인 성능을 평가하는 5겹 교차검증을 수행했다.

GAN은 기존의 데이터와 유사한 분포를 갖는 합성 데이터를 생성하기 위해 두 개의 신경망(생성기와 판별기)이

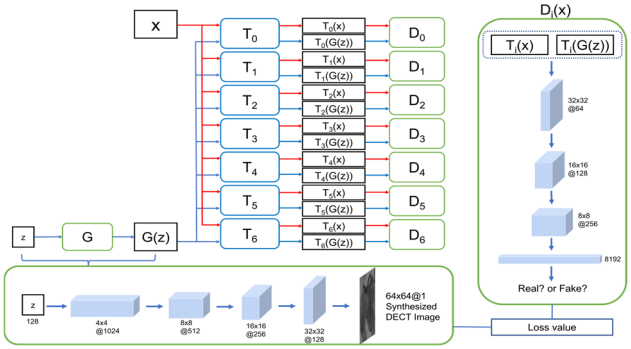


그림 2. WGAN-GP-DAG 네트워크 구성도

서로 경쟁하며 학습하는 혁신적인 접근 방식이다. 최근 연구에 따르면 GAN은 많은 수의 실제 데이터를 사용하여 훈련될 때 더욱 효과적이다[2]. 우리는 GAN 훈련을 위해 전통적인 증강기법의 결과물을 활용하지만 이들 중 일부는 실제 상황에서 거의 나타나지 않을 수 있기 때문에 이를 효과적으로 이용하기 위해 DAG 구조의 네트워크를 설계했다. DAG의 핵심은 생성기에 의해 생성된 합성 영상과 실제 원본 영상에 같은 방식의 변환을 적용한 후 판별기에 입력 데이터로 사용한다. 이로 인해 GAN은 변환된 데이터의 분포가 아닌 실제 데이터의 분포를 학습하도록 유도된다. DAG는 여러 개의 판별기 $\{D_k\}$ 와 일대일로 결합하는 여러 종류의 변환 $\{T_k\}$ 을 동시에 사용하여 증강 효과를 크게 높인다. 우리는 그림 2와 같이 항등(identity)변환을 포함한 총 7종류의 변환방식을 이용하는 네트워크 구조를 설계하였다. 평가를 위해 GAN으로 생성한 영상 데이터와 실제 영상데이터 사이의 FID 점수를 측정했다. FID 점수는 두 데이터 분포 사이의 유사도를 측정하기 위해 Fréchet 거리를 계산하는 GAN의 표준 평가지표이다.

우리는 골수부종 판독에 특화된 컨볼루션 신경망(Convolutional neural network) 기반의 분류 네트워크를 개발했다. 분류 네트워크는 세 개의 컨볼루션 층과 세 개의 최대 풀링층, 그리고 세 개의 완전연결층으로 구성된다. 정규화를 위해 모든 컨볼루션 층에서 25%의 드롭아웃(dropout)이 적용되었으며 마지막 층을 제외한 모든 층에서 정류선형유닛(ReLU) 활성화함수를 사용했다. 마지막 층에서는 시그모이드(sigmoid) 활성화함수를 거쳐 최종적으로 영상의 골수부종 여부를 산출한다.

3. 연구 결과 및 토의

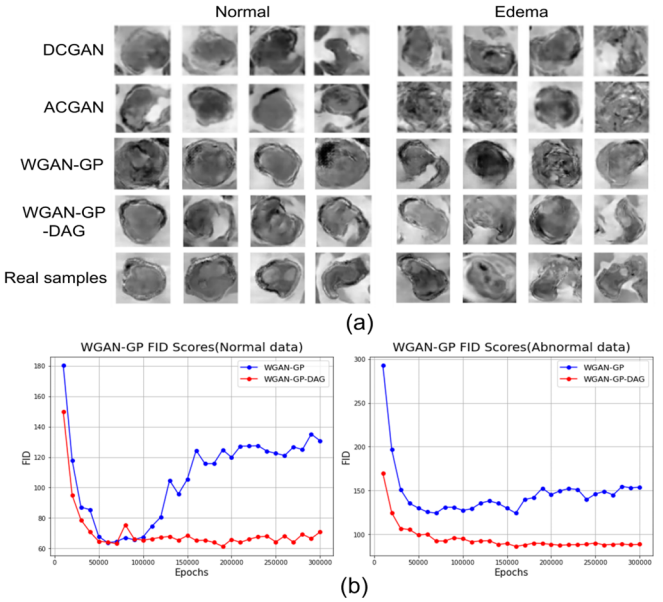


그림 3. (a) GAN으로 생성한 합성 영상과 실제 영상
(b) WGAN의 DAG 기법 적용 전, 후의 FID 점수 비교

그림 3(a)의 각 행은 DCGAN, ACGAN, WGAN-GP 및 WGAN-GP-DAG로 생성한 영상을 보여준다. 정상 및 부종 영상을 생성하기 위해 동일한 구조의 GAN을 각각 300,000회 훈련시켰다. 훈련에는 총 2,088개의 정상 및 809개의 비정상 ROI 영상을 사용했다. DCGAN과 ACGAN은 화질 저하 또는 모드 붕괴 현상이 뚜렷하게 나타났으며 WGAN-GP-DAG는 모드 붕괴 없이 실제 영상과 가장 유사하며 다양한 형태의 영상을 생성했다. 그림 3(b)는 DAG

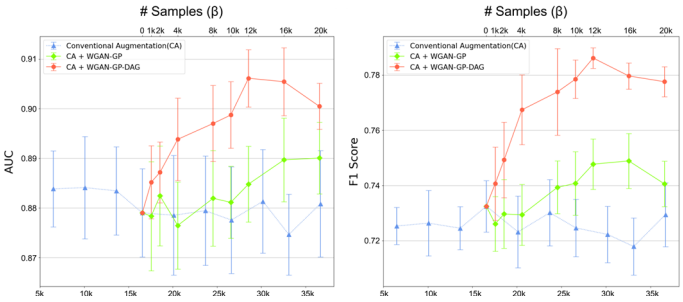


그림 4. 훈련 데이터 구성 및 샘플 수에 따른
분류 네트워크의 5겹 교차검증 성능 비교

기법 적용 전, 후의 FID를 측정한 정량 평가 결과이며 DAG 구조를 활용했을 때 비교적 안정적인 성능을 기록했다.

그림 4는 훈련 샘플 수(n)에 따른 분류 네트워크의 진단 성능으로서 서로 다른 5개 하위집합의 평균 AUC 및 F1-Score를 측정한 결과이다. 주황색 선의 훈련 데이터세트에는 GAN으로 생성한 샘플이 β 개 포함된다. 마커 및 오류 막대는 각 세트의 평균 및 평균의 표준 오차를 나타낸다. 결과적으로 전통적인 증강기법과 WGAN-GP-DAG로 생성한 합성 영상을 모두 훈련 데이터로 사용하였을 때 분류 네트워크는 가장 높은 성능을 기록했다. 그림 5는 테스트 데이터에 대한 성능 측정 결과로서 마찬가지로 두 가지 증강 기법을 모두 활용했을 때 분류 네트워크의 성능이 가장 높게 나타났다. 그림 5의 각 괄호 안의 숫자는 95% 신뢰 구간으로 표시된다.

표 1. 테스트 데이터에 대한 진단 성능 비교

	Data Augmentation		
	Original (OR)	OR + Conventional Augmentation (CA)	OR + CA + WGAN-GP-DAG
Accuracy (%)	82.3 (80.2-84.4)	85.7 (83.8-87.6)	87.2 (85.4-89)
Sensitivity (%)	62.9 (60.3-64.7)	78.7 (76.5-80.9)	81.2 (79.1-83.3)
Specificity (%)	90.7 (89.1-92.3)	88.7 (87-90.4)	89.8 (88.2-91.5)
Precision (%)	74.7 (72.3-77.1)	75.2 (72.9-77.6)	77.7 (75.4-80)
F1 Score (%)	68.3 (65.8-70.4)	76.9 (74.7-79.2)	79.4 (77.2-81.6)

결론적으로, DAG 기반의 새로운 증강 기술은 데이터 샘플의 희소성을 성공적으로 보완했다. GAN 기술은 정상 및 골수부종 영상을 안정적으로 합성하고 판독 네트워크의 성능을 향상시켰다. 본 연구에서 개발한 딥러닝 네트워크는 DECT에서의 뼈 질환에 대한 실제 임상 판독에 활용될 수 있을 것이다. 또한, 다른 임상 실습의 적용으로 본 기술을 확장될 수 있을 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (No. 2021R1A2C2094778)

5.참고 문헌

[1] K. Suzuki, “Overview of deep learning in medical imaging,” *Radiological physics and technology*, vol. 10, no. 3, pp. 257–273, 2017.

[2] N.-T. Tran, V.-H. Tran, N.-B. Nguyen, T.-K. Nguyen, and N.-M. Cheung, “On Data Augmentation for GAN Training,” *IEEE Trans. on Image Process.*, vol. 30, pp. 1882–1897, 2021, doi: 10.1109/TIP.2021.3049346.

P-096

단일 음성 향상을 위한 두 가지 분기 모듈로 구성된 LSTM 모델

고형일[1], 원동현[1], 나승대[2], 김명남[3]
경북대학교 대학원 의용생체공학과[1], 경북대학교병원 의공학과[2],
경북대학교 의과대학 의공학교실[3]

LSTM Model with Two Branch Modules for Monaural Speech Enhancement

H.I. Koh[1], D.H. Won[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 recent speech enhancement studies, researchers have explored the use of complex neural networks to estimate the phase of clean speech and reconstruct audio signals. However, these models often require deep complex convolutional operations to extract complex feature information, leading to high model complexity and distortion issues in compensating for unstructured phase values. To address these challenges, this paper proposes a new speech enhancement model based on a complex to real encoder (CRE), two branch modules, and a LSTM (long short-term memory) network. The CRE facilitates mapping complexity features to real values, and the two branch modules address magnitude spectrum distortion due to phase. The proposed model has shown promising results in improving speech quality and reducing noise interference.

1. 연구 배경

음성 향상은 배경 잡음이 섞인 음성 데이터에서 음성만 추출하여 전반적인 신호의 품질을 향상시키는 기술로, STT(speech-to-text), TTS(text-to-speech), 화자 구분 등 다양한 음성 처리 기술들을 위한 필수적인 전처리 방법으로써 각광받고 있다. 기존에는 스펙트럼 차감법(spectrum subtraction), 위너 필터(wiener filter) 등의 통계 기반 필터들이 사용되어 왔지만, 최근에는 시계열 데이터 해석에 강점이 있는 순환 신경망(RNN, recurrent neural network) 기반의 딥러닝(deep learning) 기술을 활용한 연구들이 주류를 이루고 있다.

이러한 연구들은 일반적으로 시간 영역 파형을 시간-주파수 영역으로 표현할 수 있는 단시간 푸리에 변환(STFT, short time fourier transform)의 복소수 값을 사용해 왔으며, 실수 성분인 크기(magnitude)와 허수 성분인 위상(phase) 중에서 가장 많은 에너지를 나타내는 크기 값만 주로 학습에 사용하였다. 그러나 낮은 신호 대 잡음비(SNR, Signal to Noise Ratio) 환경에서 효과적으로 잡음을 모델링하고 제거하기 위해 위상 정보에 대한 고려가 중요하다는 점이 최근 연구에서 입증됨에 따라 위상 정보를 처리하기 위한 복소 신경망(complex neural network)에 대한 연구가 다양하게 진행되고 있다.

Hu 등은 STFT 데이터의 시간-주파수 정보를 나타내는 실수 및 허수 성분의 상관관계를 복소 네트워크를 통해 잡음과 음성을 구분하는 복소 마스크(complex ideal ratio mask)의 형태로 모델링하여, 음성 스펙트럼의 실수 및 허수 성분을 동시에 추정하는 DCCRN(deep complex convolution recurrent network) 모델을 제안하였다[1]. 그러나 복소 네트워크는 복소수 형태의 특징을 학습하기 위해 실수 네트워크 보다 큰 사이즈의 모델이 필수적이며, 이로 인해 연산 복잡성이 높아 설계하기 까다롭다는 단점이 존재한다. 또한 STFT의 허수 성분과 무관하게 크기 스펙트럼을 추정하는 실수 네트워크와 달리, 복소 신경망은 스펙트럼의 실수와 허수 값을 동시에 추정하기 때문에 만약 모델에서 STFT의 허수 성분을 잘못 추정했을 경우 위상뿐만 아니라 크기 스펙트럼에도 부정확한 값을 제공할 수 있다는 리스크가 존재한다.

본 연구에서는 상대적으로 간편하면서도 효과적인 실수 영역에서의 음성 향상을 위해 복소 스펙트럼의 크기 및 위상 정보를 비선형적으로 결합하여 복소수 값을 실수 값으로 매핑하는 CRE와 RNN의 장기기억 손실 문제를 개선한 LSTM을 사용하였으며, 스펙트럼의 크기와 STFT의 실수 및 허수 값을 개별적으로 추정하고 통합하는 2가지의 분기 모듈을 설계하여 복소 스펙트럼을 동시에 추정하는 과정에서 발생하는 크기 스펙트럼 손상을 보완하였다.

2.연구 방법

실수 영역의 네트워크는 복소수 가중치 혹은 실수 가중치와 복소 출력의 맵핑과 같은 번거로운 연산 과정을 고려할 필요가 없기 때문에 복소 네트워크보다 많은 데이터 셋에서 결과를 예측하고 달성하기 쉽다. 그림 1은 STFT에서 실수 기반의 스펙트럼 특징을 추출하기 위한 CRE의 연산 과정을 나타낸다.

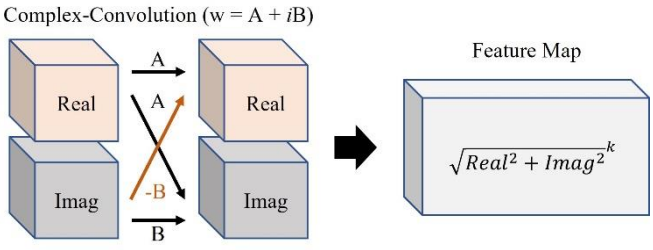


그림 1. CRE의 구조

그림 1과 같이 CRE는 A와 B의 비선형 결합으로 구성된 2차원 복소 커널 값의 합성곱 연산을 통해 복소 스펙트럼에 존재하는 다양한 패턴을 추출한다. 이렇게 추출된 패턴에는

의미 있는 위상 스펙트럼 정보가 포함되어 있으며, 절대값을 취하여 추출한 데이터를 실수 축으로 매핑한다. k는 추출한 스펙트럼 특징의 동적 범위를 제안하여 모델의 견고성을 증가시키는 역할을 한다.

그림 2는 제안한 음성 향상 모델의 전체적인 구조를 나타낸다.

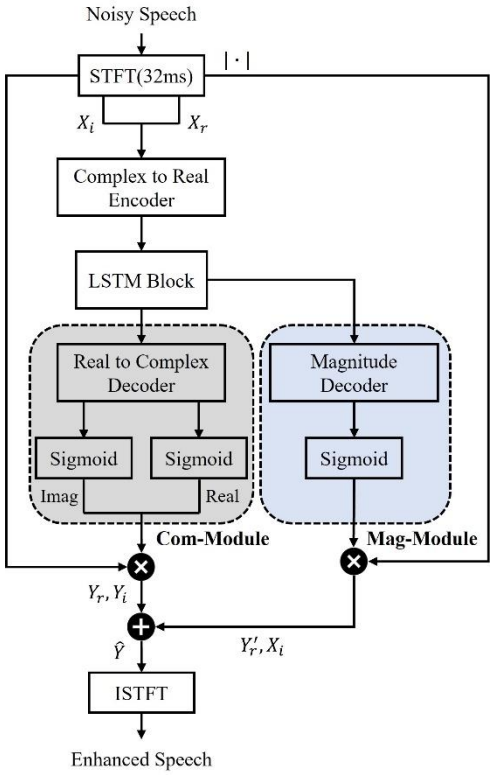


그림 2. 제안한 모델의 순서도

그림 2와 같이 32ms의 윈도우 길이와 8ms의 홉 길이를 가지는 STFT 값을 입력 값으로 사용하였으며, 입력의 실수 및 허수에 해당하는 X_r, X_i는 CRE을 통해 실수 형태의 특징 값으로 변환되고 LSTM을 거치면서 음성과 잡음의 복잡한 상관관계를 모델링하게 된다. 이를 기반으로 크기 및 복소 모듈에서는 디코더의 2차원 전치 합성곱과 시그모이드 함수를 통해 각각 실수와 복소수 형태의 마스크를 추정한다. 이후 마스크 곱연산을 통해 크기 모듈에서 추정된 스펙트럼의 크기 값 Y_r' 은 잡음 음성 신호의 위상 X_i 와 결합되어 복소수의 형태로 변환되고, 복소 모듈에서 추정된 Y_r, Y_i 과 함께 연산 및 역 푸리에 변환되어 향상된 음성 신호를 추출하게 된다.

실험 데이터는 Librispeech, WHAMR Corpus와 같은 공개된 음성 및 잡음 데이터를 기반으로 16khz의 샘플링 주파수와 0~20dB의 SNR로 200시간 분량 내에서 제작하였으며, 학습 검증 및 테스트 별로 약 8:1:1의 비율로 나누어 사용하였다. 실험에서 사용한 LSTM 블록은 2개의 LSTM 층과 1개의 완전 연결층으로 구성하였으며, 인코더 및 디코더의 합성곱 커널 크기, 보폭, 그리고 k 값은 (3,1), (1,1), 그리고 1/3을 적용하였다. 손실 함수와 최적화 방식으로는 SI-SNR(scale invariant signal to noise ratio) 함수와 Adam을 사용하였으며, 제안한 모델의 객관적인 검증을 위해 음성 처리 분야에서 검증된 평가 지표인 SNR, PESQ(perceptual evaluation of speech quality), 그리고 STOI(short-time objective intelligibility)를 사용하였다.

3. 연구 결과

그림 3은 제안한 모델과 기존 모델에서 추정한 음성 신호를 스펙트로그램으로 시각화한 결과를 나타낸다.

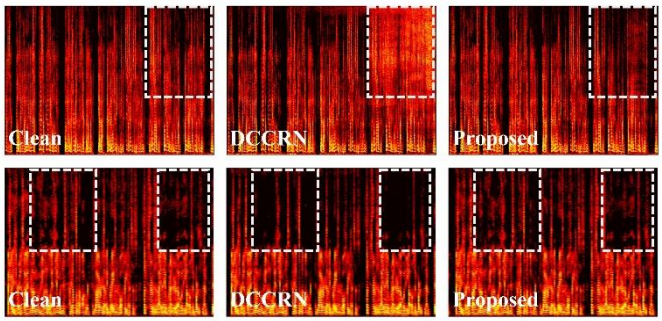


그림 3. 추정된 음성 신호들의 스펙트로그램 비교 결과

그림 3과 같이 하얀색 점선으로 박스쳐진 부분을 보면 제안한 모델이 기존 방식 보다 정확하게 음성을 추정하는 모습과 음성을 잡음으로 착각하여 제거해버리는 상황이 더 적게 발생됨을 확인할 수 있다.

표 1. 테스트 데이터에 대한 모델 별 성능 평가 결과

Model	Para(M)	SNR	PESQ	STOI
DCCRN	3.7	16.38	2.48	0.9348
Magnitude-only	0.7	15.87	2.23	0.9263
CRE	0.8	16.44	2.45	0.9352
Proposed	0.8	**16.73**	**2.67**	**0.9467**

표 1은 제안한 모델과 비교 모델들의 성능 평가 결과를 나타낸다. 표 1을 통해 단순 크기 스펙트럼 보다 CRE로 추출한 스펙트럼 특징이 잡음과 음성을 구별하는데 있어 유용함을 확인할 수 있었고, 제안한 방법이 기존 DCCRN 모델의 파라미터 크기에 비해 1/4 수준의 작은 크기를 가짐에도 1~2 퍼센트 정도의 더 뛰어난 잡음 제거 성능을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 이는 낮은 연산 복잡도를 가지는 제안한 실수 영역 네트워크의 효율성을 나타낸다.

본 연구에서는 복잡한 복소 네트워크를 사용하지 않고 CRE, LSTM, 그리고 분기 모듈을 사용하여 실수 영역에서 음성의 크기 및 위상 스펙트럼을 추정하는 방법을 제안하였다. 제안한 모델의 전반적인 성능 향상 폭은 크지 않았지만 파라미터 대비 유의미한 결과를 확인할 수 있었으며, 현재 음성 향상 분야에서 주류로 자리잡은 복소 네트워크의 유망한 대안이 될 수 있을 것으로 보인다.

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] Y. Hu, Y. Liu, S. Lv, M. Xing, S. Zhang, Y. Fu, J. Wu, B. Zhang, and L. Xie, “DCCRN: Deep Complex Convolution Recurrent Network for Phase-aware Speech Enhancement,” arXiv Preprint arXiv: 2008.00264, 2020.

P-097

의료 영상 분할에서 Cutmix를 사용한 데이터 증강 기법

용권순[1]*, 김다엘[2], 김수정[2], 송다현[2], 김고은[2], 이원진[2,3†]

한림대학교 정보과학대학 소프트웨어학부 빅데이터학과[1]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[2]

서울대학교 치의학대학원 치의학과[3†]

Data augmentation method using Cutmix in medical image segmentation.

KwonSoon Yong[1], DaEl Kim[2], Sujeong Kim[2], Dahyun Song[2], Goeun Kim[2], and WonJin Yi[2,3]

[1]Department of Big Data, Faculty of Software, College of Information Science, Hallym University, South Korea

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

[2,3†]Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, South Korea

[1]yykks3971@gmail.com.ac.kr

Abstract

Recent studies have been actively conducted on medical image segmentation. However, due to the high cost and difficulty in acquiring data inherent in medical images, there is a chronic shortage of data. Therefore, this study introduces an efficient data augmentation technique that can complement chronic data shortages by demonstrating the effective application of the Cutmix method for image data augmentation in medical images to improve the performance of the model. In particular, the results with and without the use of the Cutmix method are presented and applied with other image augmentation techniques.

1. 연구 배경

최근 Fully Connected Network (FCN)[1] 와 Encoder-Decoder Architecture를 활용한 Unet[2] 등, 의료 영상에 대한 영상 분할 연구가 활발하게 진행중이다. 그러나 데이터셋을 비교적 손쉽게 확보할 수 있는 일반적인 영상 분할 작업과 다르게 의료 영상 분할에 대한 본질적인 데이터 한계는 다음과 같다.

인식 정확도의 한계가 존재한다. 의료 영상은 X-ray, Computed Tomography(CT), Magnetic Resonance Imaging(MRI), Ultrasound 등 다양한 종류가 존재하여 데이터 특성상 일반적인 이미지보다 분류하기가 어렵다.

개인정보 보호 문제가 존재한다. 의료 영상 데이터의 경우 환자의 정보의 보호 및 보안 문제에 매우 민감하여 데이터를 확보하는데 어려움이 있다.

특수 장비를 사용한다. 의료 영상 처리 기술은 매우 고가의 장비와 소프트웨어를 활용하기 때문에 실험 환경의 제약이 존재하며, 기기의 연산 량 및 실시간성 확보에 민감하다.

본 논문에서는 의료 영상 분할에서 의료 데이터셋의 본질적인 한계를 Cutmix[4] 데이터 증강 기법을 활용하여 인식 정확도와 개인정보 보호로 인한 데이터 확보 문제를 개선하고자 한다. Cutmix는 두 이미지를 일정한 비율로 섞는 Mixup[5]에 영향을 받은 기법으로서, 이미지 내의 일부 영역을 잘라내고 다른 이미지의 일부 영역을 합치는 방식으로 동작한다. Cutmix는 이미지 분류 작업에서 overfitting을 방지하고 모델의 일반화 성능을 향상시키는 데이터 증강 기법 중 하나이다.

2. 방법

기존의 데이터 증강 기법은 이미지를 회전, 반전, blur처리 등 원본 이미지의 변환을 통해서 이미지를 생성하였다. Cutmix는 두 이미지를 일정한 비율로 섞는 Mixup[5]에 영향을 받은 기법으로 기본적인 아이디어는 이미지 내의 일부 영역을 잘라내고 다른 이미지의 일부 영역을 합치는 방식으로 동작한다. 두 이미지의 영역 비율은 0~1 사이의 값을 나타내는 Beta분포를 사용하여 결정한다. Beta분포를 통해서 정해진 값을 토대로 이미지와 레이블을 얼마나 반영할 것인가를 정해준다. 이미지 분류에서의 Cutmix와 다르게 영상 분할에서의 Cutmix는 이미지에 대한 Ground-truth 마스크 역시 이미지와 마찬가지로 변형해줘야 하는 점이 다르다. Cutmix를 일반적인 이미지에 사용하였을 때 결과는 그림 1을 통해서 확인할 수 있다.

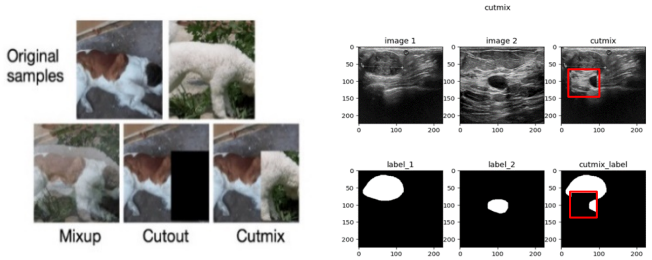


그림 1. 좌) Cutmix[4] 에서 제안한 augmentation 기법 이미지에 일부 영역을 다른 이미지의 일부 영역으로 대체 우) Cutmix를 의료 영상에 적용하였을 때의 결과

3. 실험

3.1 Datasets

실험을 위해 준비한 Dataset은 Kaggle에서 제공하는 Open Dataset인 Breast Ultrasound Images Dataset[4]을 사용하였다. 데이터는 2018년에 25~75나이의 여성을 상대로 수집되었으며, 600명의 여성 환자가 발견되었다. 본 Dataset은 총 780장의 이미지로 구성되어 있으며 Train: Valid: Test = 7: 1.5: 1.5의 비율로 분류하였다. Dataset은 Ultrasound 이미지 1장당 대응하는 Ground-truth 마스크가 존재한다. 평균 이미지 사이즈는 500 x 500 pixel이며, Benign, Malignant, Normal 총 3개의 class로 이루어져 있다. 그러나 본 논문에서는 의료 영상 분할 영역 에서의 Cutmix 데이터 증강 기법 적용을 통한 모델 성능 향상에 집중하기 위해 Normal, Lesion 총 2개의 class로 나누어 이진 영상 분할로 실험을 진행하였다.

3.2 Baseline Models

Model은 의료 영상 분할에서 표준 architecture인 Unet을 사용하였으며, backbone network로 pretrained된 Efficient b0[6]를 사용하였다.

3.3 Implementation Details

입력 이미지 크기는 224 x 224로 조정해주었으며, 연산 속도 향상을 위해 Gray scaling을 진행하였다. Batch-size는

표 1 **Result of probability**: 학습 과정에서 Dataset에 Cutmix를 적용한 확률에 따른 실험 결과 **Other augmentation**: 다른 augmentation과 cutmix를 조합하였을 때의 결과 **Total Score:** Cutmix를 사용하였을 때와 사용하지 않았을 때의 영상분할 결과

Simulation	Augmentation	IOU score	Precision	recall	DSC
Result of probability	X	0.535	0.738	0.723	0.632
	Cutmix p =0.25	0.561	0.782	0.729	0.661 (+0.029)
	Cutmix p = 0.5	0.566	0.747	0.760	0.663 (+0.031)
	Cutmix p = 0.75	0.549	0.783	0.714	0.644 (+0.012)
Other augmentation	Rotate [-20, 20]	0.561	0.686	0.825	0.658 (+0.027)
	GaussianBlur	0.566	0.675	0.819	0.666 (+0.034)
	HorizontalFlip	0.562	0.763	0.752	0.653 (+0.021)
	Cutmix	0.566	0.747	0.760	0.663 (+0.031)
	Rotate [-20, 20] + Cutmix	0.579	0.742	0.762	0.680 (+0.048)
	GaussianBlur + Cutmix	0.568	0.767	0.747	0.667 (+0.036)
	HorizontalFlip + Cutmix	0.577	0.769	0.755	0.670 (+0.038)
Total Score	Rotate [-20, 20] + HorizontalFlip + GaussianBlur	0.537	0.690	0.800	0.642 (+0.01)
	Rotate [-20, 20] + HorizontalFlip + GaussianBlur+ Cutmix	0.597	0.782	0.764	0.698(+0.066)

64로 설정하였으며, Early-stop 기법을 validation set에 적용하였다. Adam optimizer를 사용하였으며, Learning rate은 1e-3, Weight-decay는 1e-4로 설정하였다.

또한 CosineAnnealingLR scheduler를 사용하여 Learning rate을 조절하였다. Cutmix의 Beta분포를 결정짓는 α, β는 [4]에서 가장 좋은 성능을 보여주었던 값 1, 1로 설정하였다. Cutmix를 제외한 데이터 증강 기법은 Python의 Albumentation 패키지를 사용하였다.

3.4 Loss Function

손실 함수는 Unet++[7]에서 사용한 Binary Cross Entropy Loss와 Dice Coefficient Loss를 결합한 손실함수 (1)을 사용하였다.

$$L(Y,\hat{Y}) = -\frac{1}{N}\sum_{b=1}^{N}\left(\frac{1}{2}\cdot Y_b \cdot log\,\hat{\boldsymbol{Y}}_{\boldsymbol{b}} + \frac{2\cdot Y_b\cdot \hat{Y}_b}{Y_b+\hat{Y}_b}\right) \quad (1)$$

여기서 Y는 마스크, $\hat{Y}$는 예측을 나타내며, Y_b, $\hat{Y}_b$는 각각 b^{th} 마스크 이미지, b^{th} 예측 이미지를 flatten한 것을 의미한다. N은 Batch-size이다.

3.5 Evaluation

Cutmix를 비교하기 위한 평가 지표로서 의료 영상 분할에서 자주 쓰이는 Dice Score Coefficient (DSC)를 기준으로 실험하였다. 또다른 평가 지표인 Intersection Over Union (IOU) Score와 Precision, Recall 결과 역시 표 1에서 확인할 수 있다.

4. 실험 결과

Baseline을 기준으로 Breast Ultrasound Images Dataset에 각각 증강 기법을 적용하였을 때의 결과는 표 1에서 확인할 수 있다. 학습 과정에서 Cutmix 적용 확률을 각각 0.25, 0.5, 0.75로 두고 실험을 진행하였을 때, 0.5에서 가장 좋은 성능 향상을 확인하였다. 또한 Baseline에서 기존 데이터 증강 기법을 적용한 것 보다, 기존 데이터 증강에 Cutmix를 적용하였을 때, 더 높은 성능 향상이 이루어지는 것을 확인할 수 있다.

최종적으로 의료 영상에서 기존의 데이터 증강 기법을 적용하였을 때 보다 Cutmix를 같이 적용하였을 때, Baseline 대비 0.066의 점수 향상이 이뤄진 것을 확인할 수 있다.

5. 결론

본 연구는 의료 영상 분할 분야에서 의료 영상의 특성상 나타나는 의료 데이터 셋의 본질적인 한계를 데이터 증강 기법을 활용하여 극복하는 것에 의의를 둔다. 영상에서 효과적인 성능을 제시하였던 Cutmix기법을 의료 영상에 적용함으로써, 의료 영상에도 Cutmix 기법이 잘 작동하는 것을 확인할 수 있다. 또한 단독으로 Cutmix를 사용하는 것뿐만 아니라, 널리 사용되고 있던 데이터 증강 기법과 함께 사용하여 Dataset확보에 어려움이 있는 의료 데이터 셋의 본질적인 한계를 극복하는 것에 의의를 둔다.

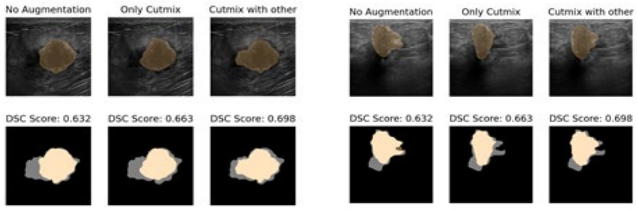


그림 2. 데이터 증강 기법을 진행하지 않았을 때와 Cutmix만을 사용하였을 때, Cutmix와 다른 증강 기법을 사용하였을 때의 결과

6. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611). This work was also 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) (Project Number: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147, 1711194231, KMDF_PR_20200901_0011).

7.참고 문헌

[1] J. Long, E. Shelhamer, and T. Darrell. Fully convolutional networks for semantic segmentation. In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, pages 3431–3440, 2015.

[2] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, and Thomas Brox, "U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation," in International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention. Springer, 2015, pp. 234–241

[3] Al-Dhabyani W, Gomaa M, Khaled H, Fahmy A. Dataset of breast ultrasound images. Data in Brief. 2020 Feb; 28:104863. DOI: 10.1016/j.dib.2019.104863

[4] Sangdoo Yun, Dongyoon Han, Seong Joon Oh, Sanghyuk Chun, Junsuk Choe, and Youngjoon Yoo, "CutMix: Regularization strategy to train strong classifiers with localizable features," in ICCV, 2019.

[5] Hongyi Zhang, Moustapha Cisse, Yann N Dauphin, and David Lopez-Paz. "mixup: Beyond empirical risk minimization." arXiv preprint arXiv:1710.09412, 2017.

[6] Zongwei Zhou, Md Mahfuzur Rahman Siddiquee, Nima Tajbakhsh, and Jianming Liang, "Unet++: A nested unet architecture for medical image segmentation," in Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support, pp. 3–11. Springer, 2018.

[7] Tan, M. and Le, Q. V. (2019) "EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks", Proceedings of the 36th International Conference on Machine Learning, vol. 97, pp. 6105-6114.

Vision Health: The Novel Computer Vision Based Continuous Vital Signs Monitoring for Future Mobility Healthcare System

Khomidov Mavlonbek[1], Jong-Ha Lee[1*], Hongtaek Ju[2]
Department of Computer Engineering, Keimyung University, Korea[1,2]
Department of Biomedical Engineering, Keimyung University, Korea[1*]
*segeberg@kmu.ac.kr

Abstract

The measurement of vital signs such as heart rate (HR) and respiratory rate (RR) plays a key role in human health. Usually, we encounter some problems when we check these in the traditional way, for example, it is not possible to check continuously, and measuring vital signs requires direct contact with the patient, which can increase the risk of infection for both the patient and healthcare workers. In this research, we present a camera-based system for simultaneously estimating the HR and RR of single and multiple individuals using Eulerian Video Magnification (EVM) technique. The suggested technique consists of identifying the face in a video series, extracting the skin color signal, and using EVM to amplify tiny color variations caused by blood flow. Our proposed method demonstrates the potential of non-contact monitoring of HR and RR, which can be useful in various fields such as healthcare, including hospitals, clinics, and homes.

1. Introduction

Heart rate (HR) and respiratory rate (RR) is the most important parameter in the diagnosis of human health and in the detection of different conditions and diseases, such as respiratory [1], and cardiovascular diseases [2]. However, most of the traditional devices are usually measured using a contact-based sensor. As a result of frequent use, these devices can cause the spread of various infections. In order to prevent the spread of infection equipment must be disinfected each time [3]. Disinfecting these devices after each use is time-consuming, leading to long waiting times and overcrowding. According to research, patient inconvenience, treatment delays, and an increased risk of chronic illness and death are all associated with crowding [4]. Another major issue in crowded areas such as gatherings, festivals, and sporting events, it is impossible to monitor people's health. A non-contact bio-signal measuring device would eliminate this problem, improving the quality of vital signs monitoring and making it easier to get accurate data.

Many researchers have used different technologies to extract HR and RR from face videos, based on photoplethysmography, head motion, chest motion, and thermal images. In this paper, we present HR, and RR estimation based on amplifying the subtle changes in the video, using EVM [5]. EVM has already demonstrated efficient and positive outcomes in a variety of research.

2. Materials and Methods

In this section, we will explain how the algorithm operates using a single object as an example, as illustrated in Figure 1. In order to avoid background noise, we use the face detector to detect faces in the current frame. The facial detection algorithm is capable of detecting and tracking both single and multiple objects.

After detecting the face, we represent the frame at multiple scales, in the process of resizing down and resizing up frames from their original format Gaussian pyramid, is applied.

The amplification process involves the enhancement of the redness in a detected frame, which helps to reveal the changes in blood flow through the detected area, it allows us to enhance subtle changes in skin color and monitor blood vessel movement in real-time, providing valuable information on how the cardiovascular system works. It is crucial to carefully select the appropriate amplification factor, attention must be taken to balance between the desired level of motion amplification because it causes increase noise and artifacts.

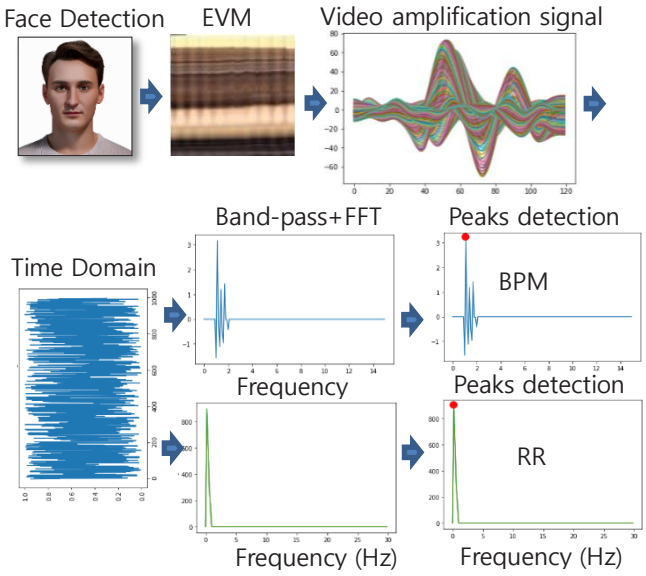


Figure 1. A brief description of the overall algorithm.

After obtaining the signal data, the fast Fourier transform (FFT) was used to transform the data from the time domain to the frequency domain. Two bandpass filters were used to separate the signals in order to differentiate them. With the help of these filters, the acceptable frequency range was separated from the undesirable frequency components. The first filter allowed to pass only the frequencies corresponding to the cardiac signal, while the second filter allowed to pass only the frequencies corresponding to the respiratory signal. This method enabled the identification and isolation of the

cardiac and respiratory signals from the original signal, making it possible to analyze them separately, improving the signal's accuracy. This approach allowed for a more detailed examination of the signal

HR and RR values were calculated based on the detection of peaks in selected signals. The maximal power value is selected as an indicator of the HR and RR, as it represents the peak intensity of the signal.

3. Results

The proposed remote systems vital signs measurement algorithms showed HR estimation accuracy of 86% and RR estimation accuracy of 85 % respectively. Figure 2. and Figure 3. Shows a comparison between the HR and RR ground truth and HR and RR estimated by our system.

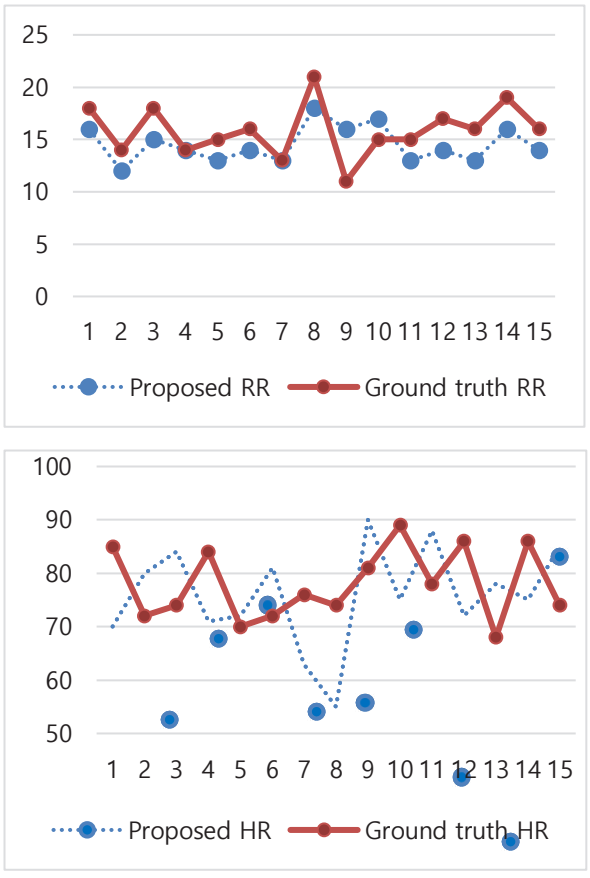
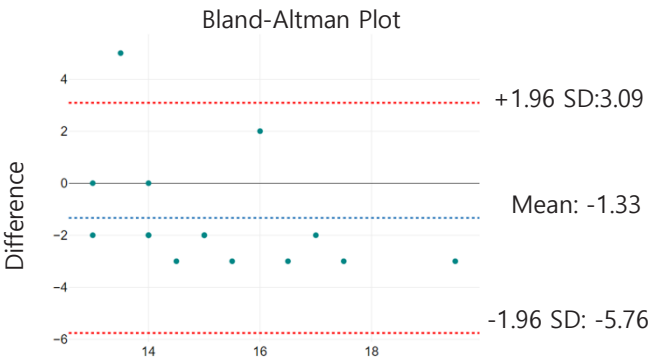


Figure 2. Comparison between the HR and RR ground truth and HR and RR estimated by our system.



Mean of proposed RR and ground truth RR



Mean of proposed HR and ground truth HR

Figure 3. Bland–Altman plots, comparing our algorithm-estimated HR and RR with the ground truth.

4. Conclusion

This research demonstrated the usefulness of the camera-based algorithm to monitor the vital signs of a single individual and multiple individuals simultaneously. The implementation of this technique in the healthcare system could allow for the quick and automated measurement of vital signs in real time without the need for direct physical contact. It will be useful, especially for large-scale monitoring scenarios, such as in crowded public areas or during events where traditional methods of vital sign monitoring may be challenging or not feasible.

5. Acknowledgements

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (2022R1I1A3072785).

6. References

[1] Cretikos, M.; Chen, J.; Hillman, K.; Bellomo, R.; Finfer, S.; Flabouris, A. The Objective Medical Emergency Team Activation Criteria: A Case–Control Study. Resuscitation, Vol.73, p.62–72, 2007

[2] Kivimäki, Mika et al. "Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees." BMJ (Clinical research ed.) vol. 325, p.857,2002

[3] Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed: interim guidance. 2021, IPC-2020.4

[4] Locklear M. Emergency department crowding hits crisis levels, risking patient safety. YaleNews. 2022, https://news.yale.edu/2022/09/30/emergency-department-crowding-hits-crisis-levels-risking-patient-safety

[5] H. Y. Wu, M. Rubinstein, E. Shih, J. Guttag, F. Durand, and W. Freeman, "Eulerian video magnification for revealing subtle changes in the world," ACM Trans. Graph., vol. 31, no. 4, p. 1-8, 2012.

Breaking Barriers in Drug Delivery: The promise of AI-powered solution.

Ferdushi Rumana, Hwijin Jang, Hyeyoun Cho, Yoonho Hwang, Jaehong Key*

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

*jkey@yonsei.ac.kr

Low efficacy, distribution that goes off-target, higher prices, and time commitments are obstacles to the development of drug delivery. Further, complex and vast amount of data from clinical trials, microarray data, genomes and proteomics can make it challenging to develop and administer medications. The accuracy and precision of medicine delivery have a significant impact on both its safety and efficacy. In clinical practice, a variety of conventions are employed for drug delivery, from basic strategies like oral administration to more complex ones like transdermal and inhalation delivery. Even so, Drug delivery has benefited immensely from the widespread usage of artificial intelligence (AI), which has had a significant impact on its development. Here, we have highlighted a number of application areas where existing AI technology may be able to accelerate the study of drug delivery development.

1. Introduction:

To simplify and advance scientific processes like drug delivery and medicine repurposing have been developed. For researching and creating drugs, platforms like artificial intelligence (AI) are helpful. Although AI facilitates clinical drug development; limitations in efficacy, off-target delivery, high prices, and time constraints impede advancement. Furthermore, challenges come from the complexity of data from clinical trials, microarray, proteomics, and genomics. Therefore, Artificial Intelligence techniques are essential for overcoming drug delivery problems including excessive production costs, ineffective target distribution, and insufficient dosage. Supervised, unsupervised, and reinforcement learning methodologies are available in machine learning (ML), a subset of AI. Numerous difficulties confront small-molecule medication research and development (R&D), such as lengthened cycle times, unsuccessful clinical trials, and certain economic difficulties. Drug (small molecule) R&D has not yet produced the requisite productivity and efficacy even with abundant investments. Each node in an AI receives a different input, and they all work together or alone to produce output after applying algorithms to solve issues. Different forms of artificial neural networks (ANNs), including multilayer perceptron's (MLPs), recurrent neural networks (RNNs), and convolutional neural networks (CNNs), can be categorized. These AI produce predictions or categorize data using either supervised or unsupervised learning techniques. ADALINE networks, RBF networks, LVQ networks, Kohonen networks, and counter-propagation networks are some of the more complicated varieties.

2. Method:

A fundamental paradigm of machine learning (ML) is one of the method areas that AI encompasses, along with reasoning, knowledge representation, and solution search. Within a set of data that has been further categorised, ML uses algorithms that can find patterns. Figure 1 provides an overview of the various AI domais.

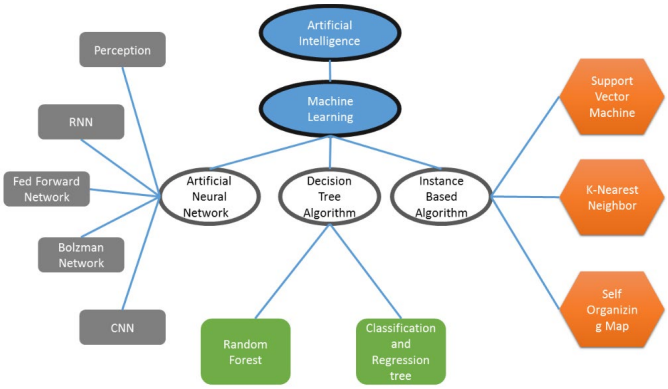


Figure 1. Some method domains of AI

Tool	Details
DeepChem	Finding a promising candidate for drug discovery using an MLP model that utilizes a Python-based AI system
DeepTox	A program that estimates the toxicity of a total of 12,000 different medications
DeepNeuralNetQSAR	Computational tools-based Python system for detecting the chemical activity of substances.
ORGANIC	A device for generating molecules that aids in producing compounds with desired qualities
PotentialNet	Predicts the binding affinity of ligands using NNs
Hit Dexter	A machine learning technique to forecast molecules that may respond to a biochemical experiment
DeltaVina	An evaluation tool for drug-ligand binding affinity
Neural graph fingerprint	Aids in predicting the characteristics of new compounds
AlphaFold	Proteins' 3D structures are predicted
Chemputer	Assists in reporting chemical synthesis procedures in a uniform format

Table 1. Examples of AI Tools Used in Drug Delivery

3. Building an AI drug delivery model:

As shown in step 1 of figure 2, identify if the problem is generative or discriminative before selecting an ML solution. Designing a suitable model architecture considering AI modeling comes next, as shown in step 2. The processed data is shown in step three of figure 2 after a tentative design has been chosen. An AI model's performance is strongly influenced by the volume, nature, and representativeness of

the original data. Models can be trained and evaluated when the initial architecture and data sets are created, as demonstrated in step four of figure 2.

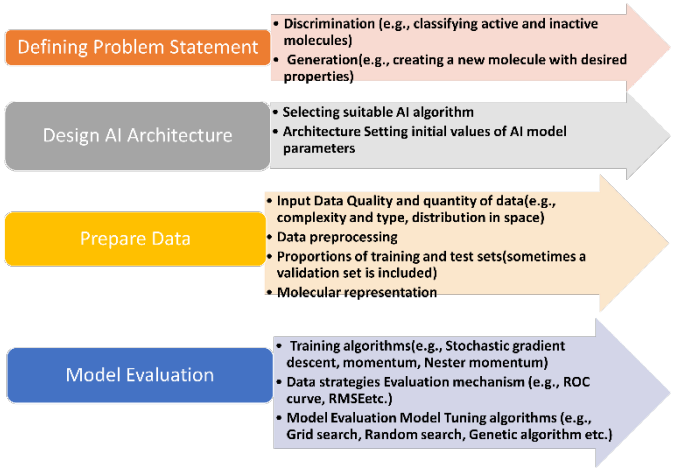


Figure 2. The generalized workflow for the AI model development for drug-related applications.

4. Innovations and Progress in Next-Generation Drug Delivery Using AI:

De novo drug design is the process of building brand-new molecules from the ground up that are precisely made to interact with a selected biological target, such as a receptor or enzyme. De novo drug design involves building novel compounds whose 3D architectures interact with particular receptors. The process strives to create innovative treatments with distinctive qualities. Up until a good candidate is found, iterations of creating and testing molecules are required. De novo drug design is a potent method for creating novel drug delivery, especially when paired with AI and machine learning developments. Since virtual screening can successfully conduct in silico assessments in a variety of combinations, increasing the efficacy of prospective therapeutic leads, it has become an essential tool in the process of optimizing drug delivery. De novo drug design has benefited from machine learning, which uses a virtual screening technique to train models with a large variety of compounds and enable accurate detection of novel drug delivery.

5. Conclusion

AI integration in medication development offers possibilities for improving medicinal characteristics, spotting compatibility issues, and picking safe chemicals for synthesis. AI can also help with gathering and analysis of patient data to

find health concerns as well as supervising patient recruitment for clinical studies. Nonetheless, there is a need for standardized protocols to evaluate the efficacy of AI models in drug delivery, despite the prominent role AI plays in ongoing interdisciplinary collaboration to advance drug research.

6. Acknowledgment

This work was supported by grants from the National Research Foundation of Korea (NRF), No. 2022R1-F1A1069516.

7. References

[1]. Eppe M, Nguyen PD, & Wermter S. (2019) From semantics to execution: Integrating action planning with reinforcement learning for robotic causal problem-solving. Frontiers in Robotics and AI *6*: 123.

[2]. Hamet P, Tremblay J (2017) Artificial intelligence in medicine. Metabolism 69: S36–S40.

[3]. Duch, W, Swaminathan K, Meller J. (2007) Artificial intelligence approaches for rational drug design and discovery. Current pharmaceutical design 13:14, pp. 1497-1508.

[4]. NeocognitronKF (1980) A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. Biological cybernetics, 36:4, pp. 193-202.

[5]. Steels, L. and Brooks, R. (2018) The Artificial Life Route to Artificial Intelligence: Building Embodied, Situated Agents. Routledge.

[6]. Bielecki, A. and Bielecki, A. (2019) Foundations of artificial neural networks. In Models of Neurons and Perceptrons: Selected Problems and Challenges (Kacprzyk, Janusz, ed.), pp. 15–28, Springer International Publishing.

[7]. Kalyane, D. et al. (2020) Artificial intelligence in the pharmaceutical sector: current scene and future prospect. In The Future of Pharmaceutical Product Development and Research (Tekade, Rakesh K., ed.), pp. 73–107, Elsevier.

[8]. Da Silva, I.N. et al. (2017) Artificial Neural Networks. Springer.

[9]. Zhu, H. (2020) Big data and artificial intelligence modeling for drug discovery. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 60, 573–589.

[10]. Callella, H.L. and Zhu, H. (2019) Advancing computational toxicology in the big data era by artificial intelligence: data-driven and mechanism-driven modeling for chemical toxicity. Chem. Res. Toxicol. 32, 536–547.

[11]. Chan, H.S. et al. (2019) Advancing drug discovery via artificial intelligence. Trends Pharmacol. Sci. 40 (8), 592–604.

[12]. Brown, N. (2015) Silico Medicinal Chemistry: Computational Methods to Support Drug Design. Royal Society of Chemistry.

[13]. Parmar C, Barry JD, Hosny A, Quackenbush J, Aerts HJ (2018). Data Analysis Strategies in Medical ImagingData Science Designs in Medical Imaging. Clinical cancer research, 24:15, pp.3492-3499.

P-100

비색센서 이미지를 이용한 전이학습 기반 요당 검출 딥러닝 알고리즘 개발

김나리[1], 최가영[1], 유다영[1], 이태하[2], 이규도[2], 황한정[1,*],
고려대학교 전자및정보공학과[1]
고려대학교 생명정보공학과[2]

Development of a Transfer Learning-based Deep Learning Algorithm Using Colorimetric Biosensor Images for Urine Glucose Identification

Na-Ri Kim[1], Ga-Young Choi[1], Da-Young Yu[1], Taeha Lee[2], Gyudo Lee[2], Han-Jeong Hwang[1,*]
[1]Dept. of Electronics and Information Engineering, Korea university, Sejong, Republic of Korea
[2]Dept. of Biotechnology and Bioinformatics, Korea university, Sejong, Republic of Korea
[*]hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

In this study, we propose an image-based deep learning algorithm that can accurately distinguish subtle color changes on colorimetric sensor surfaces for the identification of image-based urine glucose concentrations. We used an image dataset acquired from colorimetric paper-based sensors doped with 5 different concentrations for glucose solutions. We cropped the sensor part of each image, and used them as the input data of deep learning models. Four deep learning models, which are ResNet50, ResNet101, GoogleNet, and VGG-19 were utilized for the identification of glucose concentrations. As a result, GoogleNet showed the highest coefficient of determination ($R^2 = 0.994$), demonstrating the possibility of accurate urine glucose identification using the proposed colorimetric biosensor image-based deep learning algorithm.

1. 연구 배경

당뇨병은 신체에 직접적인 고통이 유발하진 않으나 심혈관 질환, 뇌졸중 및 동맥경화로 인한 심근경색 등의 심각한 합병증을 동반하기 때문에 조기진단과 치료가 매우 중요하다. 당뇨병은 혈액 중의 포도당(glucose, 이하 글루코스)을 세포 내로 흡수하는 인슐린의 분비 또는 수용장애로 인해 혈중 글루코스 농도가 높아지는 대사질환으로, 해당 농도가 정상 수치를 초과하는 경우 신장에서 여과되지 못한 글루코스가 소변에서 검출되며, 이를 요당이라 한다.

요당 검사는 일반적으로 소변 검사를 통해 소변 내 글루코스 여부를 확인한다. 기존 요당 검사 방법은 24시간 동안 수집한 소변을 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance) 또는 형광(fluorescence) 기반의 바이오센서에 도핑하여 소변 내 글루코스 함량을 정량적 수치로 검출한다. 해당 방법은 높은 정밀도를 가지지만, 분석 방법이 복잡하여 긴 분석 시간이 필요하며, 검사 비용 또한 비싸다[2].

최근 Lee et al. [3]의 연구에서 폴리 아닐린 나노입자(PAni-NP)를 흡착시킨 종이 기반 비색센서를 이용한 효율적인 요당 검사를 방법을 제안하였다. 해당 센서 표면에 글루코스가 도핑되면 센서의 색이 변화하는 원리를 이용하여 소변 내 글루코스 유무를 판별할 수 있다. 이에 해당 연구에서는 글루코스가 도핑된 비색센서를 촬영한 이미지에서 RGB 값을 특징으로 추출하여 머신러닝 기반의 요당 검출 알고리즘을 제안하였다.

본 연구에서는 선행연구에서 개발한 비색센서 기반의 요당 검출 알고리즘의 검출 성능 및 사용성을 향상시키고자 별도의 특징 추출 없이 센서를 촬영한 이미지만을 이용한 딥러닝 기반의 요당 검출 알고리즘을 제안하였다.

2.연구 방법

본 연구에서는 다섯 단계의 글루코스 농도(0, 0.1, 1, 5, 10mg/dl)로 도핑된 비색센서를 촬영한 이미지 데이터를 활용하였다.

그림 1(a)는 촬영한 비색센서의 원본 이미지를 나타내며, 하나의 이미지 안에 3*3 배열로 총 9개의 비색센서가 배치되어 있다. 해당 이미지 데이터를 MATLAB 2020b의 imfindcircles 함수를 사용하여 그림 1(b)와 같이 개별 비색센서별로 크롭(crop)하고, 센서 외의 부분을 제거하였다. 최종적으로 글루코스 이미지 386개(0: 77, 0.1: 79, 1: 78, 5: 77, 10: 75)를 확보하였다.

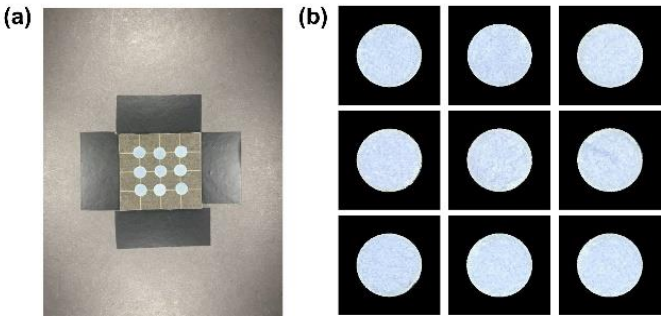


그림 1. 비색센서의 (a) 원본 이미지, (b) 크롭 이미지

요당 검출 알고리즘을 개발하기 위해 확보한 글루코스 크롭 이미지를 기반으로 다량의 이미지로 사전학습(pretrained)된 합성곱 신경망(convolutional neural network) 기반의 대표적인 딥러닝 모델 네 종류(ResNet50, ResNet101, GoogleNet, VGG-19)를 이용하여 전이학습을 수행하였다. 그림 2는 본

연구에서 활용된 각 딥러닝 모델의 구조도를 나타낸다. 4종의 모델 모두 이미지 분류에 특화된 모델로서 초기 구조는 완전연결층 이후 분류(classification)층으로 구성되어 있었으나, 본 연구 목적인 회귀모델 구현을 위해 회귀층으로 변경하였다. 이때 과적합 문제를 방지하고자 5겹 교차검증(5-fold cross-validation)을 기반으로 학습 데이터 80%, 검증 데이터 10%, 시험 데이터 10%로 구분하여 모델 학습 및 성능 평가를 수행하였다.

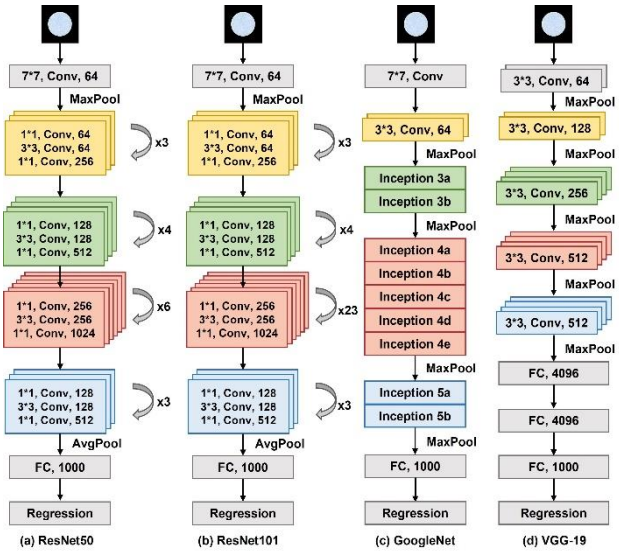


그림 2. 본 연구에서 사용한 딥러닝 모델 구조도: (a) ResNet50, (b) ResNet101, (c) GoogleNet, (d) VGG-19

개발한 딥러닝 기반의 요당 검출 알고리즘 성능을 검증하기 위해 회귀 모델의 추정 성능을 나타내는 결정계수(R-Square, R^2)와 예측 오차를 나타내는 평균 제곱근 오차(root mean squared error, RMSE)를 모델별로 산출하였다. 또한 머신러닝 기반의 선행 연구 결과와의 검출 성능을 비교하고자 농도별 2표본 t-검정을 수행하였다(two-sample t-test, p <0.001).

3. 연구 결과

그림 3은 모델별 예측 성능과 결정계수를 나타낸다. 4종의 모델 모두 0.98 이상의 높은 결정 수준을 보였으며, 그 중 GoogleNet이 정량적으로 가장 높은 결정계수를 보였다 (GoogleNet > VGG-19 > ResNet101 > ResNet50).

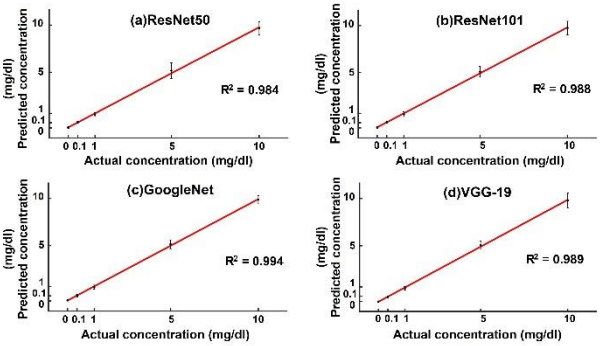


그림 3. 모델별 예측성능 및 결정계수: (a) ResNet50, (b) ResNet101, (c) GoogleNet, (d) VGG-19

그림 4는 그림 3에서 가장 높은 결정계수를 보인 GoogleNet과 머신러닝 기반의 선행연구에서 사용한 랜덤 포레스트 회귀(random forest regression: RFR) 모델의 평균 예측 오차를 나타낸다. 그 결과, 본 연구에서 사용한 GoogleNet 기반의 전이학습 모델을 사용했을 때 기존 RFR보다 모든 농도 조건에서 통계적으로 유의하게 낮은 오차를 보이는 것을 확인하였다(two-sample t-test, p <0.001).

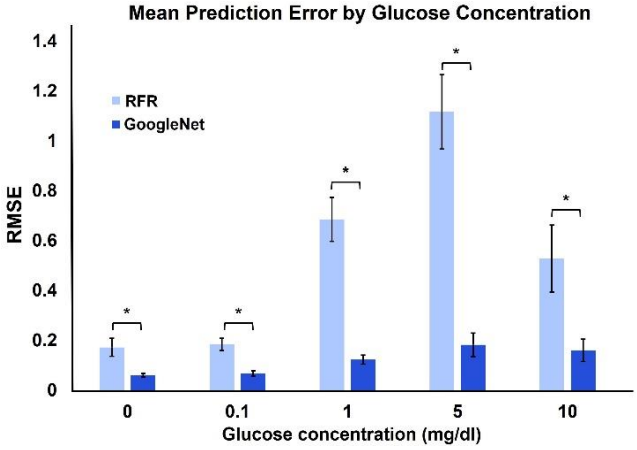


그림 4. 글루코스 농도별 평균 예측 오차 (two-sample t-test, p <0.001)

본 연구에서는 비색센서의 RGB 값을 특징으로 추출하여 글루코스 농도 예측을 진행한 선행연구와 달리, 비색센서를 촬영한 이미지 데이터를 입력으로 이용한 딥러닝 기반의 요당 검출 알고리즘을 제안하였다. 그 결과, GoogleNet이 0.994의 가장 높은 결정계수를 보였으며, 각 농도 별 예측 오류 또한 선행 연구의 RFR 모델 대비 통계적으로 유의하게 우수한 예측 성능을 보이는 것을 확인하였다.

개발 알고리즘을 실사용 환경에 적용할 경우, 별도의 검사나 전문적 소견 없이 소변을 묻힌 비색센서를 촬영한 이미지만을 이용하여 간편하게 요당 유무를 판독할 수 있다. 이에 혈당 건강을 개인이 간접적으로 모니터링하는 헬스케어 어플리케이션으로서의 활용도를 기대해볼 수 있다. 추후 연구에서는 1mg/dl 이하의 저농도 글루코스 용액을 보다 세분화하여 검출 정밀도를 향상시키고, 나아가 정제된 글루코스 용액이 아닌 실제 소변을 이용한 검출 가능성을 확인할 계획이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 고려대학교 세종캠퍼스의 대학혁신지원사업인 프로젝트 학기제(도전 프로젝트학기) 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] Tu, J., Torrente-Rodríguez, R. M., Wang, M., & Gao, W. (2020). The era of digital health: A review of portable and wearable affinity biosensors. Advanced Functional Materials, 30(29), 1906713.

[2] Lee, T., Lee, H. T., Hong, J., Roh, S., Lee, K., Choi, Y., ... & Lee, G. (2022). A regression-based machine learning approach for pH and glucose detection with redox-sensitive colorimetric paper sensors. Analytical Methods, 14(46), 4749-4755.

P-101

제한된 의료 데이터셋을 이용한 딥러닝 기반 다중 클래스 ECG 분류 모델의 성능개선

최상훈, 윤기원, 윤홍균, 주세경

울산대학교 의과대학 의공학교실

Improving Deep Learning-based Multi-class ECG Classification Model Performance with Limited Medical Dataset

Sanghoon Choi[1*], Gi-Won Yoon[1], Hong Kyun Yun, Segyeong Joo[1**]

Department of Biomedical Engineering, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

[*]sanghunc95@gmail.com, [**]sgjoo@amc.seoul.kr

Abstract

Medical datasets often have class imbalance, which makes classification tasks challenging. Data augmentation techniques are commonly used to address this issue, but they may not be reliable when applied to bio-signals like ECG. This study aims to address the difficulties of imbalanced and limited medical datasets by comparing different approaches for addressing class imbalance and evaluating the effectiveness of various techniques and models. Three experiments were conducted with different configurations, using ResNet as the main model and three dataset groups. An improved method using focal loss for imbalanced classification was proposed, achieving an F1 score of 0.94 for Inception net with focal loss and 0.88 in a limited data environment with the same ratio.

1. 연구 배경

딥러닝을 이용한 심전도 분류에 대한 다양한 방법이 소개되어 왔다. 심박변이도(HRV) 분석을 기반으로 한 머신러닝 기법 모델부터 합성곱 신경망(CNN)이나 순환신경망(RNN) 기반의 딥러닝 모델까지 다양한 심전도 분류 방법이 개발되었다. 초기 심전도 분류 방법은 특정 기반 모델이나 규칙 기반 알고리즘에 초점을 맞췄지만, 이후 원시 심전도 데이터 입력 또는 최소한의 수정을 통해 정교한 심전도 분류 모델이 제안되어 큰 정확도 향상이 이루어졌습니다. 그러나 이미지 데이터 기반으로 데이터 수집과 라벨링 작업은 시간소요의 어려움이 있고, 이미지 데이터는 하나의 화면으로 분류되거나 특정 관심 영역이 수동으로 그려진다. 반면 심전도 데이터는 특정 시간대를 표시해야 하는 시계열 데이터이므로 시간이 많이 소요되고 특징이 적어 더 많은 데이터가 필요합니다. 최근 들어 병원의 데이터 저장 시스템의 발전에 따라 많은 데이터들이 축적되고 있고, 데이터 부족에 따른 딥러닝 연구의 한계점이 해결됨에 따라 더욱 다양한 연구가 진행되어 왔다. 그러나 실제 의료데이터는 데이터 불균형 문제가 흔히 발생한다. 데이터 불균형은 분류 모델 학습에 상당한 문제점을 야기할 수 있다. 데이터수가 많은 클래스에 모델이 편중되기 쉽고, 반대로 데이터수가 적은 클래스에 대한 모델의 성능이 많이 떨어진다. 데이터 불균형을 해소하기위해 통계적 기법 및 인공지능을 활용하여 해소하려는 다양한 방법들이 연구되었다. 대표적으로 데이터 증강기법을 사용하여 적은 클래스의 데이터를 늘려 데이터 균형을 맞춰주는 방법이 있다. 하지만 이렇게 증강된 데이터는 임상적인 측면에서 논란이 되고 있고, 생성된 데이터 또한 학습된 데이터에 의존하는 특성이 존재하기 때문에 실제로 없는 데이터를 딥러닝 모델 학습에 사용한다는 것에 대한 신뢰성 논란이 야기한다[1]. 따라서 이 연구에서는 데이터를 생성하지 않고 심전도 데이터 불균형을 해소하는 여러가지 방법을 비교하여 어떠한 방법이 심전도 데이터 불균형에 가장 적합한 방법인지 확인한다.

2.연구 방법

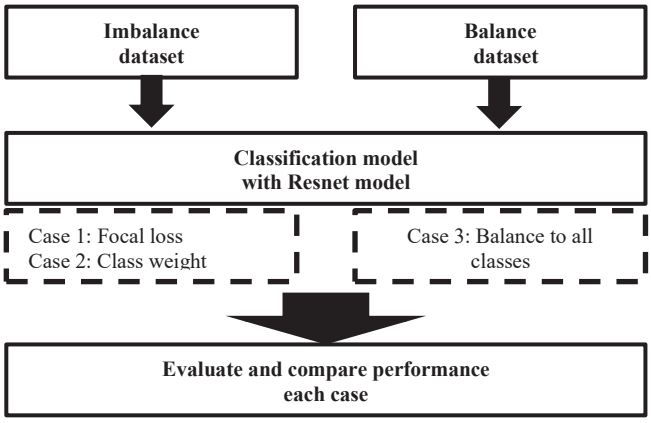


그림 1. 연구 개요 그림

그림1에서 실험은 총 3개로 나뉘어 진행한다. 실험 1과 2는 데이터 불균형이 있는 데이터셋을 가지고 모델의 손실함수를 바꾸는 방법과 클래스 가중치 기법을 사용하여 진행하고, 실험 3은 데이터셋을 최소의 개수를 가지는 클래스와 데이터 개수로 데이터 균형을 맞춰 실험을 진행한다. 데이터셋은 서울아산병원에서 수집한 (IRB 2021-1259) 만 18세 이상의 총 5543건의 데이터를 사용하여 실험을 진행한다. 데이터는 샘플링 레이트가 500Hz인 데이터를 포함시켰고, 250Hz 와 12리드 중 한 리드라도 데이터가 없는 데이터는 제외했다. 표1은 실험에 사용된 총 데이터 개수 및 비율을 나타낸다. 클래스 1과 2는 데이터 개수가 적은 소수 클래스이며, 실험3에서는 클래스 2의 개수 279로 동일하게 맞췄다. 그리고 실험 1에서 사용된 Focal loss[2] 함수의 파라미터인 알파와 감마 값은 그리드 서치 방법을 사용하여 각각 3 과 0.25로 설정하였다.

Class	Name of class	Imbalance dataset (%)	Balance dataset (%)
1	High degree or complete AV block	299(5.4)	279(20.0)
2	1st degree AV block or 2nd degree AV block (Mobits type 1)	279(5.0)	279(20.0)
3	Sinus tachyarrhythmia	1132(20.4)	279(20.0)
4	Irregular narrow QRS tachyarrhythmia	1451(26.2)	279(20.0)
5	VPCs	2382(43.0)	279(20.0)
	Total	5543(100)	1395(100)

표 1. 데이터셋

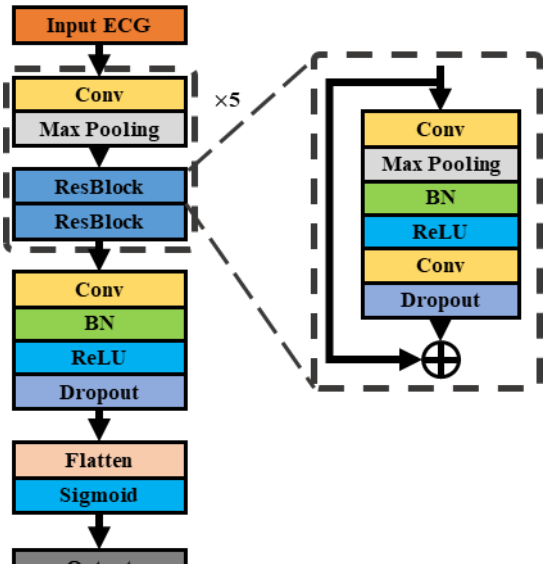


그림 2. ResNet 모델 구조

그림2는 실험에 사용될 딥러닝 모델이다. 기본적인 구조는 ResNet[3] 모델을 기반으로 각 블록마다 커널 사이즈를 2씩 줄여가면서 모델을 구성하였다.

3. 연구 결과

연구 결과는 데이터 불균형셋에서 학습한 모델과 각 실험결과를 비교하였다. 평가 지표는 정밀도, 재현율, 정확도와 F1 점수를 비교하여 모델 평가를 진행하였다.

	Precision	Recall	F1-score	Accuracy
Imbalance	0.9	0.86	0.88	0.9
Case 1	**0.94**	**0.94**	**0.94**	**0.94**
Case 2	0.93	0.91	0.93	0.93
Case 3	0.86	0.86	0.86	0.86

표 2. 모델 평가 비교

표 2는 각 실험 별 평가지표 결과이며, Imbalance는 데이터 불균형이 있는 상태에서 모델학습 결과이다. 소수 클래스에 대한 성능 및 전체적인 성능에서 Case 1에서 사용된 Focal loss의 경우가 0.94로 가장 좋은 성능을 보였다. 그림 3은 각 실험에 대한 혼돈행렬을 나타내었고, 이와 마찬가지로 표 3에서, 각 클래스에 대한 F1 점수를 나타낸 표이다. 소수

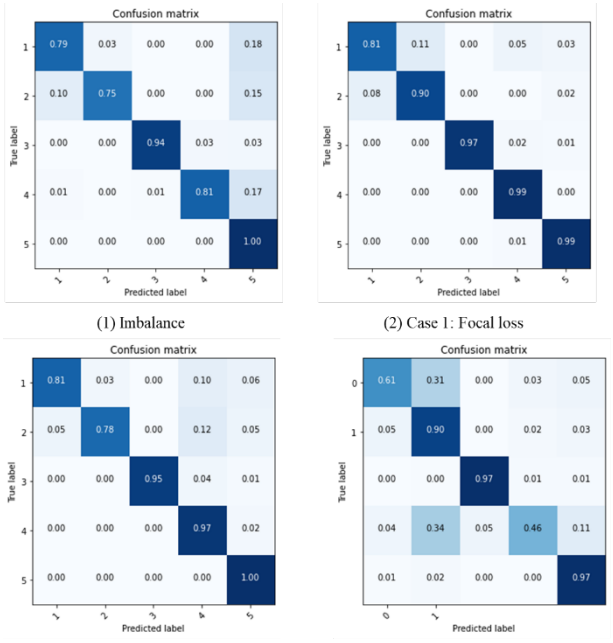


그림 3. 각 실험 혼돈행렬 결과

클래스인 1번과 2번 클래스에서 가장 좋은 성능을 보인 실험은 Focal loss 함수를 사용했을 때, 가장 좋은 성능을 보였다.

Class	Name of class	Imbalance dataset	Focal loss	Class weight	Balance dataset
1	High degree or complete AV block	0.81	0.86	0.86	0.72
2	1st degree AV block or 2nd degree AV block (Mobits type 1)	0.83	0.88	0.86	0.85
3	Sinus tachyarrhythmia	0.95	0.98	0.97	0.98
4	Irregular narrow QRS tachyarrhythmia	0.87	0.97	0.95	0.61
5	VPCs	0.92	0.99	0.98	0.98

표 3. 각 클래스별 F1 점수

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 한국의료기기의 지원을 받아 수행된 연구임 (Project No. 1711139135, RS-2020-KD000174).

5.참고 문헌

[1] A. Arora, "Synthetic patient data in health care: a widening legal loophole," The Lancet, vol. 399, no. 10335, pp. 1601-1602, 2022.

[2] T.-Y. Lin, P. Goyal, R. Girshick, K. He, and P. Dollár, "Focal loss for dense object detection," in Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision, 2017, pp. 2980-2988.

[3] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, "Deep residual learning for image recognition," in Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 2016, pp. 770-778.

P-102

치과 영상에서 딥러닝 기반의 치아 영역 분할

김근혜[1] ,이세나[1] ,진용규[2] ,양세정[1*,]

연세대학교 정밀의학과[1], (주)디오코[2]

Deep learning-based teeth region segmentation in dental images

Geunhye Kim[1], Sena Lee[1], YongKyu Jin[2], Sejung Yang[1*]

Department of Precision Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea[1]

Diorco, Yongin-si, Gyeonggi-do, 17095, Republic of Korea[2]

[*]syang@yonsei.ac.kr

Abstract

Teeth play an important role in our lives, and missing teeth or snaggletooth can have a negative impact on our oral health. In order to treat these conditions, it is important to analyze the teeth. Analyzing teeth manually can be inaccurate and tiring. Even if the teeth are analyzed using simple image processing and machine learning, the accuracy of tooth segmentation for missing teeth and snaggletooth teeth is poor when compared to real teeth. Therefore, the goal of this research is to improve the accuracy of tooth segmentation using deep learning techniques, and the results of the research show that the accuracy is so high that the predicted image is indistinguishable from the real image.

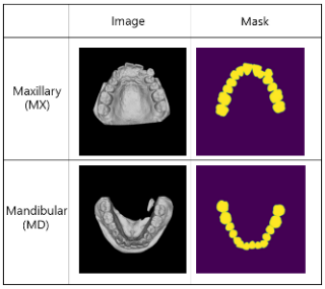
1. 연구 배경

치아는 사람이 살아가는데 있어서 중요한 역할을 한다. 치아상실이나 덧니가 심한 상태를 오래 방치할 경우 전체적인 치열이 틀어지고, 구강 건강에 안 좋은 영향을 끼치게 된다. 치아상실의 경우, 저작운동이 어려워져서 영양섭취와 소화작용이 어려워지므로, 건강상의 문제가 발생하기 쉬우며 또한, 덧니가 심한 경우에는 치아 주변의 염증과 치주염 등의 질환을 악화시킬 수 있다[1]. 치아상실 및 덧니는 교정 및 임플란트 식립을 통해 치료가 가능하며, 이를 위해서는 환자 개개인의 치아의 위치, 크기, 형태를 분석하는 것은 중요한 사안이 된다. 치아의 분석은 의사가 육안으로 할 수도 있으나, 많은 시간을 할애하여 환자 개개인의 치아 데이터를 육안으로만 분석하는 것은 정확도가 떨어지고 피로감을 느낄 수 있다. 이러한 치아 분석을 자동화 하기위해 간단한 영상처리와 머신러닝 기법으로 치아영역을 분할할 수 있지만 실제 치아 데이터와 비교했을 때, 치아상실과 덧니는 치아 분할의 정확도가 낮다[2]. 따라서 본 연구의 목표는 정상적인 치아 배열을 갖는 치과 데이터 뿐 아니라, 덧니가 심한 경우 또는 치아상실이 있는 치과 데이터에서도 치아영역의 분할 정확도가 높은 딥러닝 기반의 알고리즘을 개발하는 것이다.

2.연구 방법

2-1) 데이터셋

실험에 쓰인 데이터셋은 실제 구강내 사진이 아닌 3D 치과 데이터 셋을 활용해 연구를 진행했으며, 데이터셋은 상악(위턱)데이터 100개, 하악(아래턱)데이터 100개로, 총 데이터는 200개의 데이터로 구성 되어있다.



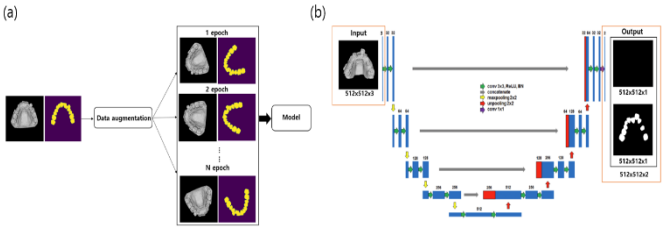
<그림1. 상악 하악 데이터 예시>

2-2)데이터 증강

200개의 데이터로는 학습이 부족할 수 있다고 생각되어서 학습 시, 데이터를 변형하여 새로운 데이터를 형성하여 모델 훈련에 필요한 데이터를 늘리는 기법인 데이터 증강을 적용해 학습에 필요한 데이터를 늘렸다.

2-3)모델 및 파라메터

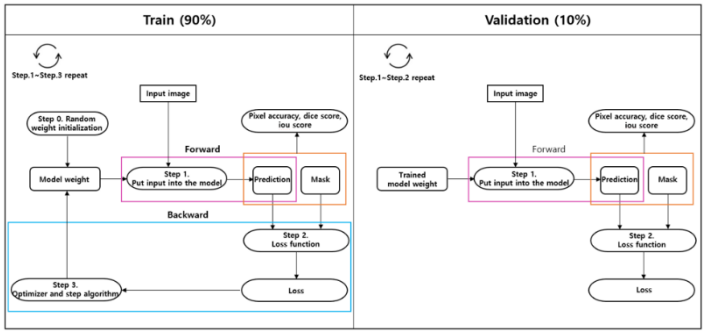
model은 U-net[3]을 사용했으며, U-net[3]을 사용해서 input에 image를 넣으면 output으로 class의 개수만큼 채널이 나오게 된다. optimize는 Adam을 사용했다. learning rate는 1e-4로 epoch는 100으로 맞췄다.



<그림2. (a)데이터 증강, (b)U-net[3] 모델 구조>

2-3)모델 훈련

전체 200개의 데이터에서 학습(train)에 쓰이는 데이터 수를 180개, 검증(validation)에 쓰이는 데이터 수는 20개로 나누었다. 학습속도증가를 위해 Automatic Mixed Precision(AMP)[4]을 활용하였다.



<그림3. 모델 훈련 과정>

3. 연구 결과

3-1)손실(Loss)

손실함수는 cross entropy를 사용하였다. 손실을 구하는 이유는 역전파 과정에서 손실 값을 통해 모델의 파라메터를 갱신하기 위해서이다. (y_true_i -정답 값, y_pred_i-예측 값)

$$CE = -\sum_{i=1}^{N} y_{true_i} * \log(y_{pred_i}) \quad (1)$$

3-2)평가 지표

*TP-정답 값에 치아가 부분을 예측 값이 맞춘 경우
*TN-정답 값에 치아가 없다는 것을 예측 값이 맞춘 경우
*FP-정답 값에 치아가 없는데 예측 값이 있다고 한 경우
*FN-정답 값에 치아가 있는데 예측 값이 없다고 한 경우

1.)Pixel accuracy

Pixel accuracy는 정답 이미지의 픽셀과 예측 이미지의 픽셀이 일치하는 경우의 비율을 나타낸다.

$$pixel\ \ accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (2)$$

2.)Dice score

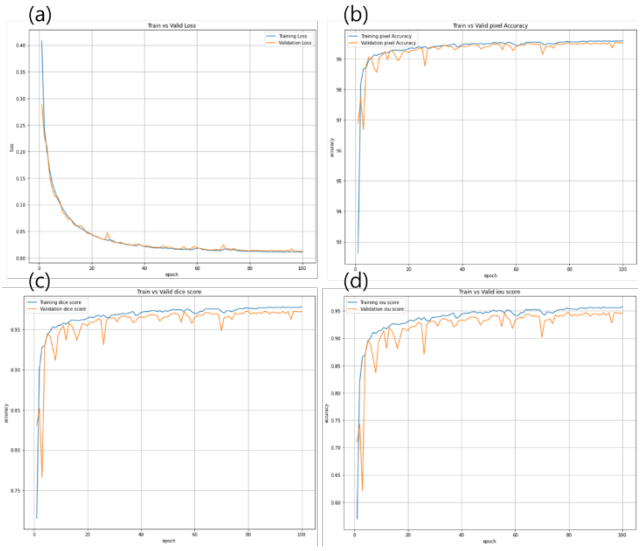
Semantic segmentation에서 예측 값과 정답 값의 유사도를 평가할 때 사용된다.

$$Dice = \frac{2 \parallel A \cap B \parallel}{\parallel A \parallel + \parallel B \parallel} = \frac{2TP}{2TP + TN + FP + FN} \quad (3)$$

3.)IoU(Intersection over Union) score

Dice sore와 마찬가지로 segmentation 정확도를 평가는 지표 중 하나이며, IoU score는 Dice score보다 class의 불균형에 덜 민감하다는 장점이 있어서 dice score와 모델의 정확도를 측정할 때 같이 쓰인다.

$$IoU = \frac{2 \parallel A \cap B \parallel}{\parallel A \cup B \parallel} = \frac{TP}{TP + FP + FN} \quad (4)$$



<그림4. Loss and Accuracy 시각화. (a)Loss, (b)Pixel accuracy, (c)Dice score, (d)IoU score>

3-3)모델 성능 확인

모델의 성능을 확인할 때에는 학습에 사용되지 않은 데이터를 사용했다. pixel accuracy, dice score, iou score가 100%에 가까울수록 모델의 예측 값이 정확하다는 것을 의미한다.

Pixel accuracy(%)	Dice sore(%)	Iou score(%)
98.53	95.81	91.96

<표1. Test accuracy>

3-4)예측 결과

정답 이미지와 예측 이미지가 거의 차이가 없다.

	Image	Mask	prediction
Missing teeth			
Snaggle teeth			
Normal teeth			

<그림5. 치아 종류별 예측 이미지>

3-5)고찰

그림5를 살펴보면, train과 validation 사이에 차이가 벌어지지 않는 것을 확인할 수 있는데, 이는 과대적합이 일어나지 않았다는 것을 알 수 있다. 정답 값과 예측 값을 확인해보면, 올바른 치아배열을 가진 치아 뿐 아니라 치아가 상실되거나 덧니가 심한 경우에도 예측이 잘 되는 것을 볼 수 있다. 이는 U-net[3]모델이 학습이 잘 되었음을 확인할 수 있으며, 이러한 학습된 모델을 사용하면, 실제 구강내 사진에서도 결과가 좋을 것이라 생각된다. 앞으로는 2D 치과영상 뿐 아니라 3D 치과영상에서도 치아영역분할의 정확도를 올리는 알고리즘을 만드는 것이 목표이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2C2091160)

5.참고 문헌

[1] Spanemberg, J. C., et al. "Quality of life related to oral health and its impact in adults." *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery* 120.3 (2019): 234-239.

[2] Lee, Seong-Taek, et al. "Image Segmentation of Teeth Region by Color Image Analysis." *The Transactions of the Korean Institute of Electrical Engineers* 58.6 (2009): 1207-1214.

[3]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.

[4]Micikevicius, Paulius, et al. "Mixed precision training." *arXiv preprint arXiv:1710.03740* (2017).

P-103

심전도를 이용한 좌심실 수축기능 장애 추정 : 패혈증 환자군을 대상으로

박윤성[1,3*], 김태훈[2*], 권소윤[2,4], 이정찬[1†]

서울대학교 의과대학 의공학교실[1]

서울대학교 대학원 협동과정 바이오엔지니어링[2]

서울대학교병원 응급의학과[3]

서울대학교 대학원 융합전공 혁신의과학[4]

Predicting LVSD in SEPSIS cohort using ECG Image

Yunseong Park[1,3*], Taehun Kim[2*], Soyoon Kwon[2,4], JungChan Lee[1†]

1. Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea
2. Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Republic of Korea
3. Department of Emergency Medicine, Seoul National University Hospital, Republic of Korea
4. Integrated Major in Innovative Medical Science, Graduate School, Seoul National University, Republic of Korea
†ljch@snu.ac.kr

Abstract

Sepsis is characterized as a potentially fatal organ malfunction brought on by an unbalanced host response to infection. Left ventricular systolic dysfunction (LVSD) in sepsis is associated with decreased cardiac output and respiratory failure due to pulmonary edema. The goal of the study is to investigate whether Artificial Intelligence (AI) based electrocardiogram analysis can predict LVSD in sepsis.

1. 연구 배경

패혈증 환자의 초기 치료에서 심장의 기능 평가는 중요하지만 쉽지 않다. 현재 많이 사용되고 있는 ProBNP 검사는 비싸고 시간이 오래 걸리며 부정확하다. 최근 심전도 인공지능을 이용해서 심장 기능 평가가 가능하다는 것이 제시된 바가 있다[1]. 그러나 패혈증 환자군에서도 성능이 잘 나오는지는 보고된 바가 없다.

우리는 심각한 패혈증 상태에서 심전도 기반의 좌심실 기능 평가가 ProBNP 기반의 기능 평가보다 더 우수할 것이라고 생각하고 연구를 진행하였다.

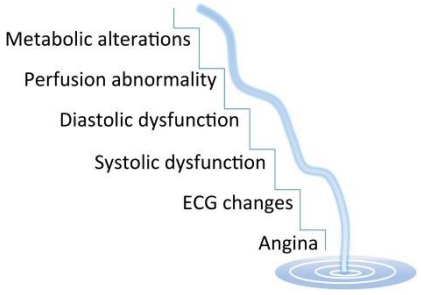


그림 1. 심장의 기능 장애로 인한 ECG의 변화[2]

연구의 주된 목표는 심초음파 결과에서 나오는 EF값이 40% 미만임을 ECG를 이용해서 추정할 수 있는지를 알아보는 것이다. 만약 ECG를 통해서 패혈증 환자군 내에서 LVSD를 screening할 수 있다면 의사들의 진단을 보조할 가능성이 있고, 나아가서 패혈증 환자의 생존율을 높일 수 있는 방법으로 발전할 수 있을 것이다.

2.연구 방법

2-1) 연구 대상자

패혈증으로 응급실 내원하여 심초음파와 심전도를 시행한 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 18세 이상 환자 중에서 패혈증 또는 패혈성쇼크에 해당하는 환자를 정했다. 패혈증은 감염이 의심되는 환자로서, SOFA score가 2점 이상인 경우다. 패혈증 쇼크 환자는 감염이 의심되는 환자로서, 수액을 충분히 주입하였음에도 불구하고 평균 동맥압이 65mmHg 이상 유지하려고 혈관수축제가 필요하면서, Lactate가 2mmol/L 보다 높은 경우를 선정했다. 이 중에서도 심정지로 내원한 환자이거나 적극적인 집중 치료를 시행하지 않기로 사전에 합의된 환자이거나 심전도, 경흉부/경식도 초음파 중 하나라도 없는 환자이거나 심초음파를 시행하였어도 LVEF data가 없는 환자는 제외하였다.

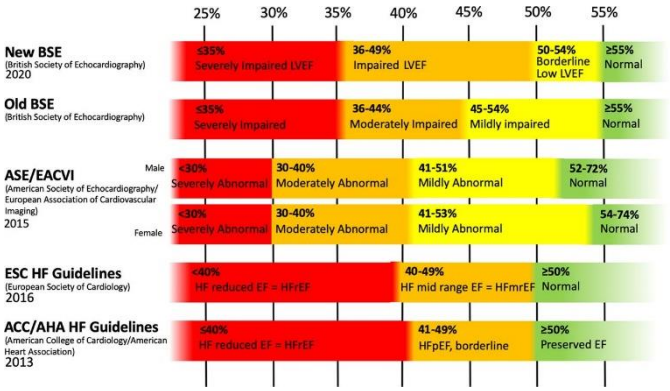


그림 2. LVEF(left ventricular ejection fraction)의 기준[3]

위 환자군 중에서 EF가 40% 미만을 abnormal, 40% 이상을 normal로 분류하고자 한다. 이 기준은 가장 널리 사용되는 ESC, AHA guideline에서 LVEF 기준을 40%

* Both authors have equally contributed to this work.
† Corresponding author.

미만으로 정의하고 있어서 선정되었다.

2-2) 데이터

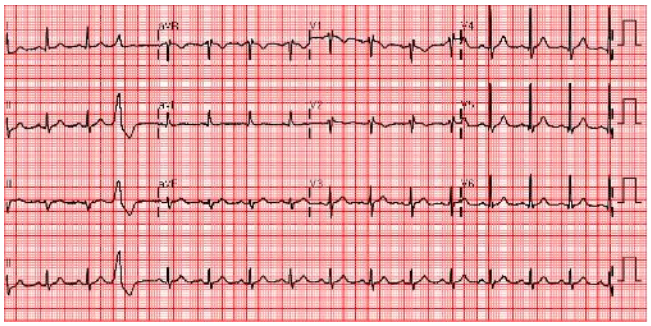


그림 3. 서울대학교병원에서 패혈증 환자로부터 측정한 ECG

서울대학교 본원에서 사용하는 심전도 측정 기기인 GE healthcare, MAC2000에서 나오는 ECG Image를 추출하였다. 서울대병원 본원에서 총 234명의 환자로부터 ECG를 측정하였다. 이 중에서 정상인 환자 189명, LVEF인 환자 45명으로 총 234명의 환자로 연구를 진행하였다.

3) Classification Method

3-1) Model & Hyperparameter

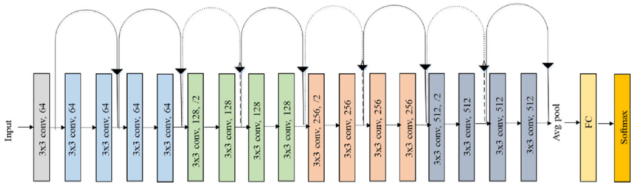


그림 4. Resnet-18 Architecture[4][5]

ImageNet-1k로 pretrained된 Resnet-18 Model을 사용했다. Optimizer로는 Adam을 사용했고, Learning rate = 0.001, Learning Rate Scheduler는 10 Epoch마다 1/2씩 감소하는 방식을 사용했다.

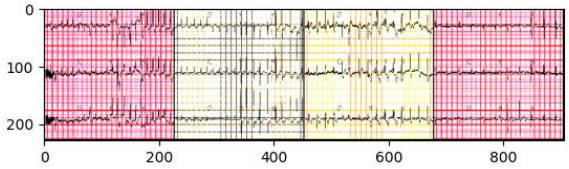


그림 5. ECG Image Augmentation

Data Augmentation을 진행해서 데이터 수를 20배정도 늘린 다음 batch size를 256으로 학습을 진행하였다. Data Imbalance를 해결하기 위해서 Normal data는 Under sampling한 다음에 random하게 shuffle해서 batch에 넣어서 학습을 진행하였다. 학습을 총 100 Epoch 진행하였다.

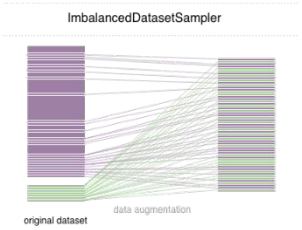


그림 6. Imbalanced Dataset Sampling[6]

3-2) Evaluation Metric

Dataset에 Imbalance가 있어서 Macro-F1 Score와 AUROC, PR score를 기준으로 평가를 진행했다.

3. 연구 결과와 한계

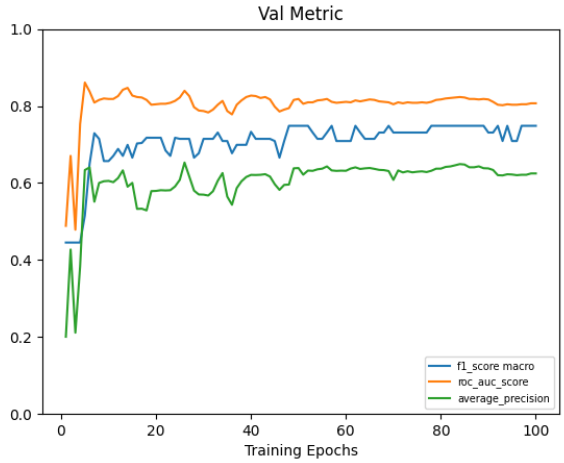


그림 7. Validation 결과

Macro-F1 Score 74%, AUROC 79%, PR Score 62%로 나왔다.

본 연구는 하나의 병원에서 수행되었다는 한계가 있으며, 향후 다른 병원들의 환자들을 대상으로 연구가 수행될 예정이다. 다른 병원의 경우 심전도 측정 기기가 달라 기기 간 Image의 차이를 없애는 것이 문제일 것으로 보인다.

4. Acknowledgements

이 연구는 서울대학교 의과대학/서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 IRB 승인(H-2207-003-1335)을 받았다. Research supported by the Korea Medical Device Development Fund grants funded by the Korea government (Project Number: HW20C2066, RS-2022-00141157)

5.참고 문헌

[1] Attia, Zachi I., et al. "An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction." *The Lancet* 394.10201 (2019): 861-867.

[2] Maznyczka, Annette, et al. "The ischaemic constellation: an alternative to the ischaemic cascade—implications for the validation of new ischaemic tests." *Open Heart* 2.1 (2015): e000178.

[3] Hudson, Sarah, and Stephen Pettit. "What is 'normal'left ventricular ejection fraction?." *Heart* (2020).

[4] He, Kaiming, et al. "Deep residual learning for image recognition." *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2016.

[5] Ramzan, Farheen, et al. "A deep learning approach for automated diagnosis and multi-class classification of Alzheimer's disease stages using resting-state fMRI and residual neural networks." *Journal of medical systems* 44 (2020): 1-16.

[6] https://github.com/ufoym/imbalanced-dataset-sampler

P-104

전기자극 시의 근육 수축 신호를 이용한 CNN 기반의 근기능 평가

신지훈[1], 최상의[1], 이후만[1*]
㈜엑소시스템즈[1]

Convolutional-Neural-Network-based muscle function assessment using stimulated muscle contraction signal

Jihoon Shin[1], Sangui Choi[1], Hooman Lee[1*]
Research and Development Center of Exosystems, Seongnam-si 13449, Republic of Korea
hoomanlee@exosystems.io[1*]

Abstract

This paper presents a technique to assess muscle function through muscle strength. The proposed technique uses stimulated muscle contraction signal (SMCS), which is surface electromyography (sEMG) of involuntary muscle contraction during electrical stimulation on the target muscle. Traditional sEMG for muscle function assessment is often affected by subject's volition because it is recorded during maximum voluntary contraction (MVC). This property which makes it hard to get objective analysis result of sEMG data, is removed in SMCS. We used convolutional neural network (CNN) to effectively extract features from wavelet spectrogram of SMCS and predict subject's muscle strength. SMCS on quadriceps femoris and the peak torque during leg-extension was collected using torque equipment as reference to train the CNN model, and nested 3×2 cross validation was performed for quantitative evaluation. The model's inference and the reference showed correlation of 0.73, indicating successful muscle function assessment is possible using SMCS.

1. Introduction

인구고령화 시대에 맞춰 단순히 오래 사는 장수를 넘어서 건강하게 나이가 드는 웰에이징이 주목받고 있다. 최근, 근기능이 쇠약해지는 근감소증이 상당히 높은 유병률을 보이며 고혈압, 골다공증, 뇌졸중, 치매 등 다양한 질환 발생에 중요한 요인이 될 수 있다는 점에서 근기능 평가에 대한 필요성이 늘어나고 있다[1]. 특히 근력의 경우, 악력을 근감소증 진단 지표로 사용하는 등 근기능을 대표하는 지표 중 하나라고 볼 수 있다.

기존의 근기능을 평가하는 대표적인 비침습적 방법으로 신경과 근육의 전기적 활동 상태를 알아볼 수 있는 표면근전도 (surface electromyography; sEMG)검사가 있으며 로봇 제어, 행동 인식 등에도 활용되는 등 활발한 연구가 진행되고 있다. 하지만 EMG 로 근력을 평가하기는 어렵다고 알려져 있으며[2], 그 이유 중 하나로 기존의 sEMG는 최대 자발 수축 시 측정이 이루어지며 피험자의 의지에 큰 영향을 받기 때문이다.

이러한 문제를 해결하기 위해 본 연구에서는 전기 자극 시 비자발적으로 일어나는 근육 수축에 대한 sEMG인 SMCS를 측정 및 사용하였으며 웨이블렛 변환 (Wavelet Transform)을 통해 스펙트로그램으로 이미지화한 후 영상 분석에 뛰어난 성능을 보이는 CNN 모델을 통해 근력 평가을 진행하였다. 본 연구의 나머지 구성은 다음과 같다. 2장에서는 SMCS 측정 기기, SMCS 전처리 방법, 실험 환경과 CNN 모델 구성에 대해 설명하고 3장에서 실험 결과와 결론으로 마무리한다.

2. Material and Methods

2.1. Hardware

이 절에서는 SMCS 측정에 사용한 기기 (ExoPill, ㈜엑소시스템즈, 대한민국)와 SMCS에 대해 설명한다[3]. 해당 기기는 습식 패드에 부착되어 설정한 주기로 전기자극을 가할 수 있으며, 동시에 1000Hz의 샘플링 속도로 sEMG 측정 및 기록이 가능하다. 본 실험에서는 전기자극 주기를 5Hz로 설정하였으며, 전기자극 강도와 파형은 타겟 근육인 대퇴사두근의 수축이 육안으로 확인되는 28Vpp 2상 구형파를 사용하였다. 각 전기자극의 지속시간은 1.4ms이며 듀티비 (duty ratio)는 50%이다. 각 피험자에 대해 8초간의 전기자극에 해당하는 8000 샘플 크기의 SMCS가 측정되었다.

2.2. Data

SMCS 수집에 대해 IRB 승인을 받고 모든 피험자들에게서 데이터 수집에 대한 동의를 받았다. 2021년 12월부터 2022년 12월까지 경희의료원에서 98명에 대한 SMCS를 수집하였으며 해당 피험자들에 대한 정보는 표 1에 정리되었다. 하지 각근력 (leg-extension peak torque)은 각근력계의 2회 측정치 중 최대값을 사용하였으며, 각 측정은 5초간 진행되었다.

표 1. 모집된 피험자들의 인적 정보

	Mean ± std
Age	39.0 ± 11.1
Height (cm)	167.5 ± 8.5
Weight (kg)	63.9 ± 13.3
Sex (Male/Female)	48 / 50
Peak Torque (kgf)	44.0 ± 15.9

2.3. Methods

측정된 SMCS는 그림 1(b)의 다채널 스펙트로그램 생성 과정을 거쳐 CNN 모델의 입력으로 사용된다. 생성된 스펙트로그램의 높이는 주파수를 의미하고, 너비는 각 전기자극 근방의 세밀한 시간 변화를 의미하며, 채널은 전기자극이 누적됨에 따른 변화를 의미하여 지속적인 전기자극에 대한 근육의 반응성 변화, 근피로도 등의 정보를 내포할 것으로 예상한다. SMCS 원신호를 재배치하지 않고 웨이블렛 변환을 하여 단일 채널 스펙트로그램을 생성할

수도 있지만 CNN의 주요 연산이 3차원 컨벌루션 연산임을 고려하면 다채널 스펙트로그램의 입력이 더 효과적일 것이라 판단하였다.

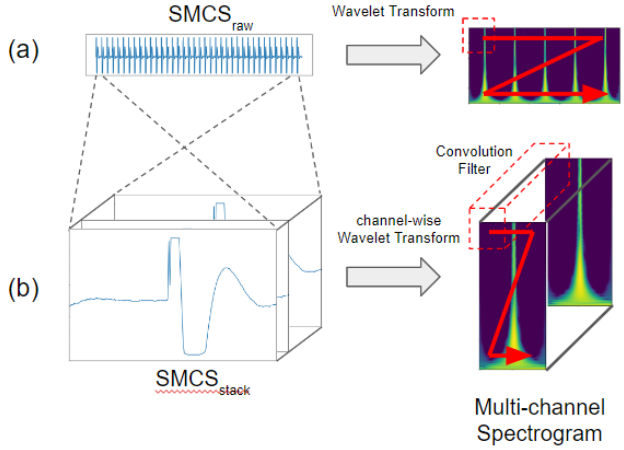


그림 1. (a) 단일 채널 스펙트로그램과 (b) 다채널 스펙트로그램에서의 CNN 컨벌루션 시 수용 영역 (receptive field)

정리하면, 8000 샘플 크기의 SMCS 원신호는 전기 자극 주기인 200 샘플 크기의 40 개 채널로 재배치된 후 각 채널마다 morlet 신호를 모신호로 하는 웨이블렛 변환을 수행하여 $200 \times 500 \times 40$ 크기의 다채널 스펙트로그램으로 변환된다. 오측정된 일부 채널을 제외하여 26 개 채널을 사용하였으며, 컨벌루션 연산 기반의 특징 추출이 끝난 전역 평균 풀링 레이어 이후 FCL1의 입력에 4가지 인적 정보(나이, 몸무게, 키, 성별)를 추가하였다. 실험에 사용한 CNN 모델의 자세한 구조는 표 2에 정리하였다. 각 레이어는 배치 정규화 (Batch Normalization)와 드랍아웃 (Dropout) 연산을 포함하고 있으며, 풀링과 활성화 함수로는 각각 최대값 풀링, ReLU를 사용하였다.

표 2. 컨벌루션 레이어 (CL), 전역 평균 풀링(GAP), 완전 연결 레이어 (FCL)들로 이루어진 CNN 모델 구조.

Layer	Input Size	Weight Size	Pooling Size
CL1	$200 \times 500 \times 26$	$3 \times 3 \times 26 \times 16$	2×2
CL2	$100 \times 250 \times 16$	$3 \times 3 \times 16 \times 16$	2×2
CL3	$50 \times 125 \times 16$	$3 \times 3 \times 16 \times 32$	2×2
CL4	$25 \times 62 \times 32$	$3 \times 3 \times 32 \times 32$	2×2
CL5	$12 \times 31 \times 32$	$3 \times 3 \times 32 \times 64$	2×2
CL6	$6 \times 15 \times 64$	$3 \times 3 \times 64 \times 64$	2×2
GAP	$3 \times 7 \times 64$	-	3×7
FCL1	68	68×256	-
FCL2	256	256×1	-

3. Results and Discussion

이 장에서는 CNN 모델의 성능 평가 방식과 결과에 대해 정리한다. 중첩된 교차 검증을 사용했는데, 먼저 폴드별 인적 데이터 불균형을 피하기 위해 전체 데이터셋을 성별과 BMI에 따라 4개의 집단으로 분리하였다. 그 후 각 집단 내에서 계층화된 3-폴드 랜덤 샘플링을 진행하였다. 성능 평가는 각 폴드를 테스트 폴드로 사용하는 바깥 루프 (Outer Loop; OL)와 이 때 나머지 2개 폴드를 학습 및 검증 폴드로 번갈아 사용하는 안쪽 루프 (Inner Loop; IL)로 이루어져 있다.

테스트 폴드들에 대한 실제 피험자들의 하지 근력과 CNN 모델이 대퇴사두근 SMCS를 기반으로 평가한 근력을 그림 2에서 비교하였다. 3개의 테스트 폴드에 대해 평균 0.73의 높은 양의 상관관계 (correlation)를 보였다.

표 3. 모델의 중첩된 3×2 교차 검증 성능

Exp #		Train Fold		Validation Fold		Test Fold(avg)	
OL	IL	Corr.	RMSE	Corr.	RMSE	Corr.	RMSE
1	1	0.75	11.90	0.77	9.48	0.74	11.24
	2	0.88	7.46	0.63	14.26		
2	1	0.76	11.65	0.82	8.26	0.76	9.54
	2	0.94	5.03	0.61	14.41		
3	1	0.92	5.82	0.85	8.24	0.69	12.46
	2	0.95	5.00	0.70	10.69		

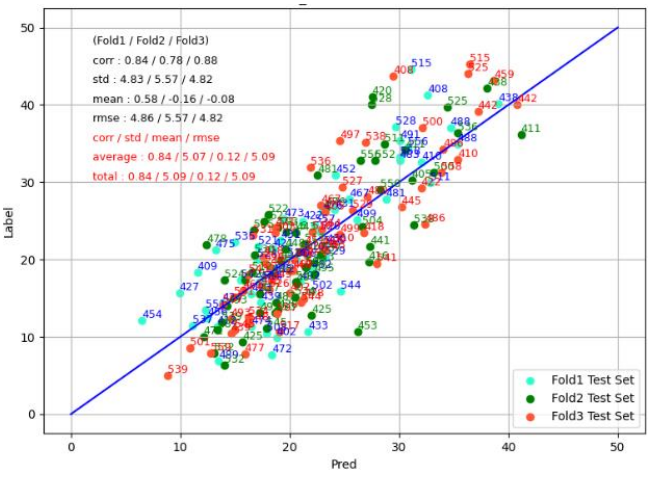


그림 2. 테스트 폴드들에 대한 CNN 모델의 성능

4. Discussion

이 연구는 전기 자극 시 비자발적으로 일어나는 근육 수축에 대한 sEMG 신호인 SMCS를 CNN 모델을 통해 분석하여 기존 자발 수축 sEMG 신호로는 어려웠던 근력 평가가 가능함을 이번 연구를 통해 볼 수 있었다. 추가로 근력 이외에 보행 속도, 근육량 등 다른 근기능들에 대해서도 SMCS 기반의 평가 연구를 진행할 예정이다.

5. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임.
(과제고유번호: 1711138172, KMDF_PR_20200901_0101)

5. References

[1] Lim, Hee-Sook, et al. "Association between sarcopenia, sarcopenic obesity, and chronic disease in Korean elderly." *Journal of Bone Metabolism* 25.3 (2018): 187.

[2] R. Merletti and D. Farina, *Surface Electromyography: Physiology, Engineering, and Applications*. Hoboken, NJ, USA: Wiley 2016.

[3] Song, Kwangsub, et al. "Digital Biomarkers for Diagnosis of Muscle Disorders Using Stimulated Muscle Contraction Signal." *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* (2023).

P-105

3차원 치아 데이터 내 치아 자동 분할을 위한 딥러닝 기반 초기점 설정 알고리즘 개발

서경덕[1] ,이세나[2], 진용규[3], 양세정[2*]

연세대학교 의공학과[1]

연세대학교 원주의과대학 정밀의학과[2]

주식회사 디오코[3]

Development of Teeth detection and Initial point setting algorithm for Automatic tooth segmentation in 3D Point cloud data

Kyungdeok Seo[1] ,Sena Lee[2] ,Yongkyu Jin[3], Sejung Yang[2*]

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

Department of Precision Medicine[1], Yonsei University Wonju College of Medicine, Korea[2]

diorco[3]

rud395@yonsei.ac.kr, *syang@yonsei.ac.kr

Abstract

This paper proposes a method to effectively find the initial point using deep learning before performing tooth segmentation on 3D point cloud tooth data. The study used point cloud data from 657 aligned maxillary and mandible, and provided coordinates of individual tooth endpoints as ground-truth data. The rendered point cloud data was projected in the Z-axis direction to generate an image, and the end point of the tooth was identified using the object detection algorithm and the proposed algorithm in the projected image, and back-projected to obtain the initial point of the 3D point cloud data. Ultimately, the proposed method can reduce the computation and time cost of the tooth segmentation process and improve the accuracy of the results.

1. 연구 배경

컴퓨터 기술과 3차원 스캐닝 장비의 지속적인 발전으로 인해 컴퓨터 지원 설계(CAD) 기술이 점점 더 많은 분야에서 응용되고 있다. 현재 치의학 분야에서 CAD 시스템은 3차원 스캐닝 장비를 통해 획득한 3차원 치아 데이터를 활용하여 치과의사의 부담을 크게 줄여주고 있다. 치아 데이터는 실제 치아와 유사하여 보다 정확한 진단과 치료 계획을 수립할 수 있으며, 시각적으로 환자에게 더 나은 결과를 제공할 수 있다. 특히 교정 분야에서는 맞춤형 교정기를 제작하거나, 교정 시뮬레이션을 수행하는 등 획기적으로 효율성을 높이고 있으며, 임플란트 분야에서는 치아의 구조와 위치를 정확하게 파악하여 임플란트의 안정성을 높이고 있다.

이러한 치아 데이터의 응용 문제를 인공지능으로 자동화하기 위해서는 각 치아를 개별 분류하고 분할하는 것이 필수적인데, 이는 굉장히 어려운 문제이다. 치아 데이터에서는 치아들이 서로 겹쳐 있는 경우가 많으며, 이로 인해 각 치아의 경계가 모호해진다. 설령 겹쳐 있지 않더라도 치아는 구조적으로 매우 복잡한 형태를 가지고 있으므로 치아의 크기나 모양, 굴곡 등이 다양하게 나타날 수 있다. 따라서, 치아 데이터에서 각 치아를 개별 분류하고 분할하기 위해서는 정교한 알고리즘이 필요하다. 최근에는 딥러닝 알고리즘을 활용한 치아 분할 기술이 발전하고 있으며, 그 중 점구름 데이터를 이용하는 것이 대표적이다.

일반적으로 점구름 분할 문제는 점과 점 사이의 거리, 색상, 법선 벡터 등의 특징을 이용해 각 점이 속하는 클래스를 분류하는 작업이다. 대규모의 점구름 데이터를 처리할 때, 모든 점에 대해 이와 같은 특징들을 계산하고 분류하는 것은 계산 및 시간 비용이 굉장히 높은 반면 정확도는 높지 않다. 따라서 알고리즘에 따라 전체 데이터 중에서 대표적인 몇 개의 지점을 선택하여, 이를 기준으로 분할 작업을 시작하는 방법을 사용하는데, 이 대표 지점을 초기점이라고 한다. 초기점이 정확하게 선택될수록 분할 작업의 정확도가 높아지며, 계산 및 시간 비용 또한 줄어든다.

본 논문에서는 치아 분할 작업 이전에 딥러닝 기술을 활용하여 초기점을 효과적으로 찾는 방법을 제안한다.

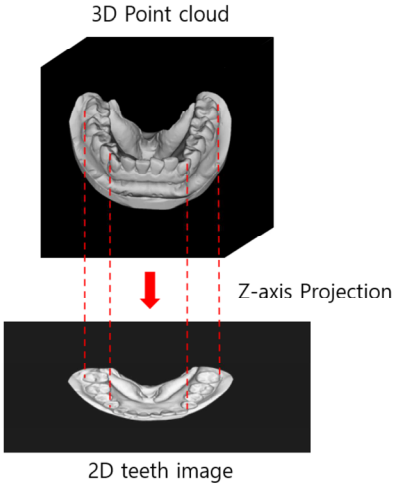


그림 1. 3D 치아 데이터 Z축 투영

2.연구 방법

사용한 데이터는 주식회사 디오코에서 제공받은 총 657명의 정렬된 상하악 점구름 데이터와 개별 치아의 양끝점 좌표이다.

3차원 데이터에서 좌표를 특정하는 것은 앞서 서술한 여러 문제로 인해 어려우므로 데이터를 Z축 방향으로 투영함으로써 이미지화하여 해결하였다. 치아의 양끝점은 교합면 상에 위치하므로 Z축 투영 이미지에서 끝점의

좌표를 찾고 이를 역투영함으로써 3차원 데이터의 초기점을 특정할 수 있다.

그러나 치아는 객체마다 형태가 매우 다양하므로 한 이미지에서 모든 치아의 양끝점을 정확히 검출하는 문제에서는 높은 정확도를 기대할 수 없다. 따라서 이미지 내의 각 치아를 개별적으로 검출한 후 잘라내어 하나의 치아에서 두 점을 찾는 문제로 간략화했다. 이를 위해 이미지 내 객체를 검출하는 데 탁월한 성능을 보이는 YOLOv5 모델을 사용하였으며, 치아를 정확히 개별 검출하기 위해 각 치아의 번호를 클래스로 하여 분류했다. 획득한 데이터에서 사랑니가 매복, 렌더링 오류 등으로 인해 제대로 묘사되지 않았기에 사랑니는 어금니로 치환하여 클래스를 부여하였다. 주어진 정답 좌표를 이용해 이미지 내에서 개별 치아만을 포함하는 경계상자를 생성하여 이를 라벨로 하는 치아 검출 과제를 수행한다. 이후 예측된 새로운 경계상자를 기준으로 약간의 마진을 포함하여 개별 치아를 잘라낸 새로운 이미지를 생성한다.

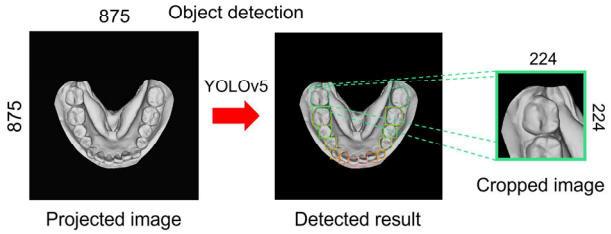


그림 2. 개별 치아 검출 후 잘린 이미지 생성

다음으로 생성된 이미지를 딥러닝 알고리즘에 입력하여 치아의 양끝점 좌표를 추출하였다. 본 연구에서는 백본 네트워크로 Attention U-Net(AU-Net) 모델을 사용하며, 모델의 학습 과정에서 히트맵이 활성화되는 범위를 좁히기 위해 모델의 인코더 부분에 좌표정보층(Coordinate layer)을 결합하였다. 좌표정보층은 x축, y축의 연속적인 좌표 정보로써 구성되므로 입력 특징의 크기에 의존하지 않고 목표 지점의 위치 정보를 계속해서 입력할 수 있다.

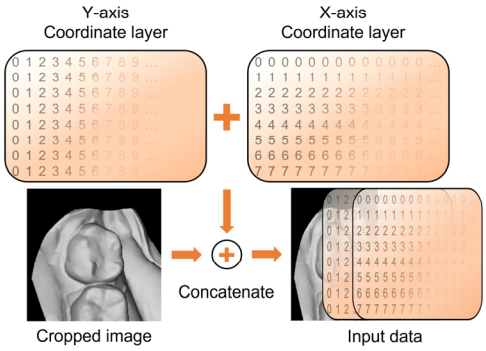


그림 3. 입력 데이터와 좌표정보층의 결합 과정

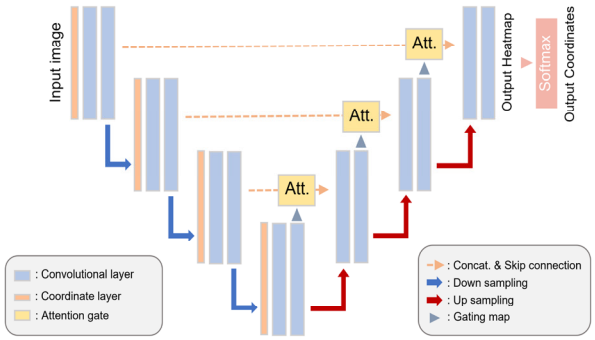


그림 4. 제안하는 좌표 회귀 모델의 모식도

결과적으로 제안하는 알고리즘은 주어진 정답 좌표에 활성화되는 가우시안 히트맵을 생성하여 확률값이 가장 높은 지점의 좌표를 추출해낸다.

3. 연구 결과

피험자당 평균 28개의 개별 치아 이미지를 생성할 수 있으므로 좌표 추출에 사용되는 총 데이터는 약 18000장으로 구성되었다. 인접 치아와의 관계까지 학습할 수 있도록 훈련, 검증, 평가 데이터셋은 개별 치아가 아닌 피험자를 기준으로 구분하였으며, 총 657명의 피험자를 7:1:2의 비율로 나누어 훈련과 검증, 평가를 진행했다. 훈련 데이터셋은 460명, 검증 데이터셋은 66명, 평가 데이터셋은 130명으로 구성되었다.

좌표정보층에 의해 입력 특징의 위치 정보 학습에 큰 시간이 소요되지 않으므로 약 20 에폭에서 학습이 종료되었다. 모델이 출력한 좌표는 잘린 이미지 상의 좌표이다. 그러나 생성 과정에서 이미지의 크기가 변환되었으므로 잘린 이미지의 좌표를 다시 원본 이미지 상의 좌표로 변환하여 복원하였다.

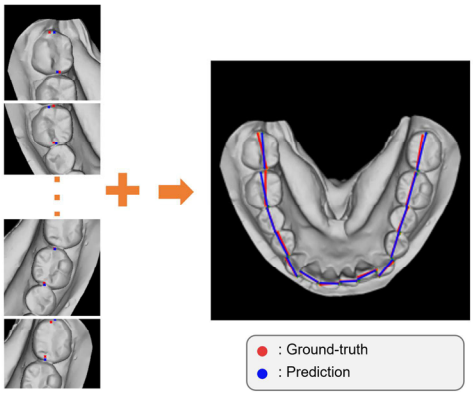


그림 5. 모델 출력 결과 원본 이미지로 복원

정답 좌표가 수작업으로 생성되었으므로 정량 평가와 정성 평가를 동시에 진행했다. 전체 평가 데이터셋에서 복원된 이미지 상의 정답 좌표와 예측 좌표의 유클리디안 거리를 측정하였으며, 해당 거리가 10 픽셀 미만인 경우 정답으로 처리하여 정확도를 평가했다. 평균 유클리디안 거리는 4.045 픽셀이며, 정확도는 97.95%로 측정되었다. 따라서 본 논문에서 제안하는 초기점 설정 알고리즘이 실제 정답과 비교해 유의미한 결과를 내었음이 입증되었다. 객체 검출 과정에서 추출한 개별 치아 번호와 좌표 회귀 모델의 출력 좌표는 향후 3차원 치아 분할 문제에서 효과적인 기준점이 될 것이며, 이로 인해 계산 및 시간 비용을 줄이고 분할 결과의 정확도를 향상시킬 것이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국 정부(Ministry of Science and ICT)에서 제공하는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2C2091160) (S.Y.).

5.참고 문헌

[1] Li, Yuanyuan, et al. "Automatic 3D tooth segmentation using convolutional neural networks in harmonic parameter space." Computerized Medical Imaging and Graphics 73 (2019): 9-19.

[2] Chen, H., Zhang, K., Lyu, P. et al. “A deep learning

approach to automatic teeth detection and numbering based on object detection in dental periapical films". Sci Rep 9, 3840 (2019)
[3] Jan, Jonathan, et al. "Attention U-Net: Learning Where to Look for the Pancreas." arXiv preprint arXiv:1804.03999 (2018)
[4] Liu, Rui, et al. "An in-triguing failing of convolutional neural networks and the coordconv solution." arXiv preprint arXiv:1807.03247 (2018).

P-106

*WavelNet*을 활용한 초단기 심전도로부터의 심방세동 검출

김남호[1], 김승민[1], 이성재[1], 최소윤[2,*], 박성민[1,*]

[1]포항공과대학교 IT융합공학과

[2]고신대학교 의과대학 소아청소년과

Atrial Fibrillation Detection from Ultra-Short-term Electrocardiograms Using a *WavelNet*

Namho Kim[1], Seungmin Kim[1], Seongjae Lee[1], So Yoon Choi[2,*], and Sung-Min Park[1,*]

[1]Department of Convergence IT Engineering, POSTECH, Korea

[2]Department of Pediatrics, Kosin University Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine, Korea

[*]Corresponding authors

Abstract

Detecting atrial fibrillation in early stages is crucial for preventing its progression and cardiovascular complications. However, its symptoms in the early stages are intermittent and brief, making it difficult to be detected using existing solutions. We propose *WavelNet*-based automatic atrial fibrillation detection model, which can detect atrial fibrillation from ultra-short-term electrocardiograms while minimizing manual preprocessing. As a result of development and evaluation using the MIT-BIH Atrial Fibrillation Database, *WavelNet*-based models outperformed vanilla convolutional neural network- and *SincNet*-based models. Particularly, a *WavelNet*-based model with adopting Symlet-6 mother wavelet achieved the best performance in terms of accuracy and F1-score, as 86.8% and 0.883, respectively.

1. Introduction

Atrial fibrillation (AFib), which is the most prevalent type of arrhythmia, refers to a tachyarrhythmia caused by the uncoordinated activation of atria [1]. AFib can be unnoticed in its early stages because its initial symptoms are intermittent, brief, and self-terminating (paroxysmal). However, as atrial contractile function deteriorates over time, it can progress into long-standing symptoms for weeks (persistent), or even longer as years (permanent), and in this case cardioversion can be failed [2]. Furthermore, severe AFib can reduce cardiac output and cause serious complications such as stroke and heart failure. Therefore, the early detection of AFib is crucial to prevent its progression and associated complications.

Similar to other types of arrhythmia, the morphologies of resulted electrocardiograms (ECGs) when AFib occurs are distorted. In other words, it is possible to detect AFib from ECGs by analyzing the distortion. While handcrafted features such as RR interval and P-wave were explored for the detection of AFib in past, deep neural network (DNN)-based models that detect AFib from raw ECGs in end-to-end scheme have been intensively proposed in recent. This is because DNNs can explore optimal feature vectors to solve target tasks in data-driven manner. Indeed, the DNN-based model outperformed the feature-based models in detecting AFib [3].

The majority of the proposed DNN-based models employs preprocessed (i.e., filtered and normalized) ECGs as inputs, and the input lengths are at least about 10-second-long [3], even longer as 30-second-long [4]. In that the models takes such refined and long-term ECGs, it is challenging to adopt them in continuous monitoring scenarios. However, continuous monitoring of ambulatory ECGs is crucial to capture intermittent and brief AFib episodes. Therefore, existing models are suboptimal for the early detection of AFib, and it is necessary to develop a novel model that employs short-term ECGs with minimal preprocessing.

In this paper, we present a novel DNN-based model to detect AFib from ultra-short-term ECGs, as two-second-long, without any manual preprocessing. To achieve this, we adopt a *WavelNet* architecture we have previously developed, which is a modified convolutional neural network (CNN) to optimally handle nonstationary signals such as ECGs. Indeed, the effectiveness of the *WavelNet* in analyzing ECGs has been demonstrated [5]. Meanwhile, by adopting different mother wavelets, different *WavelNet*-based models can be designed. We develop six different *WavelNet*-based models, as well as a vanilla CNN-based model and a *SincNet*-based model which is analogous to a *WavelNet*-based one [6], and compare their performances in detecting AFib.

2. Methods

To develop and evaluate the different DNN-based models, the MIT-BIH Atrial Fibrillation Database was utilized [7]. This database contains 23 two-channel ECG recordings that were sampled at a rate of 250 Hz, along with R peak and rhythm annotations. In generating a training dataset, only single-channel ECGs that are noted as 'ECG1' were adopted. From the single-channel ECGs, two-second-long clips were extracted for all annotated R peaks, with placing the R peaks at the center and including 250 points in both the forward and backward directions. The extracted clips were labeled as true if corresponding rhythms were annotated as "(AFIB" (atrial fibrillation). If corresponding rhythms were annotated as either "(AFL" (atrial flutter), "(J" (AV junctional rhythm), or "(N" (others), they were labeled as false. The generated dataset was split into training, validation, and test sets by letting each be originated from randomly assigned 6, 6, and, 11 recordings, respectively, achieving subject-oriented dataset division.

Six different *WavelNet*-based models were developed by adopting Daubechies wavelets (i.e., Db2, Db4, and Db6) and Symlet wavelets (i.e., Sym2, Sym4, and Sym6) (**Fig. 1**), which

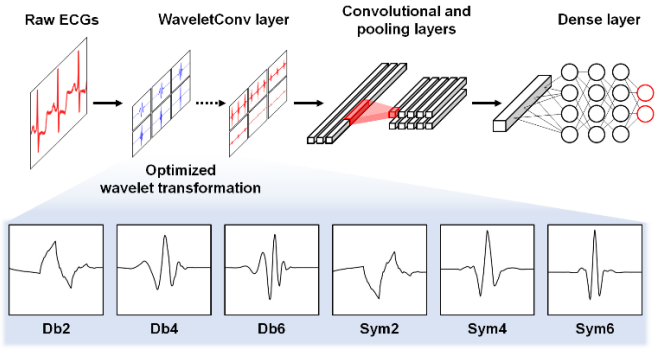


Fig. 1. *WavelNet*-based AFib detection model

are commonly utilized in analyzing ECGs. The structures of the models were identical, consisting of a four-layered CNN (including the WaveletConv layer as the first convolutional layer) and a four-layered dense layer (including the output layer). The kernel length of the first convolutional layer was set as 201, which corresponds to 0.8 seconds, to completely cover one single QRS complex. The kernel lengths of the remaining convolutional layers were set as 5, and pooling sizes were set as 4. The number of channels for each convolutional layer was set as 16, 16, 32, and 64, respectively. The dense layer had 32, 16, 8, and 2 nodes for each layer, and dropout layers with the rate of 0.5 were placed between the layers. For the purpose of comparison, vanilla CNN- and *SincNet*-based models with the same configurations were developed. In optimizing the models, Adam optimizer, a batch size of 32, and a learning rate of 0.001 were employed. To resolve the imbalance in the dataset composition, class weights were assigned in training.

3. Results

The compositions of the training, validation, and test sets are represented in **Table 1**. The ratio between true and false labels were very similar to each other, as 0.807, 0.824, and 0.824, respectively.

The performances of the developed models are represented in **Table 2**. The vanilla CNN-based model exhibited an accuracy (Acc) of 71.7%, sensitivity (Sen) of 57.0%, specificity (Spe) of 89.6%, and F1-score (F1SC) of 0.688. Compared to the vanilla CNN-based model, the *SincNet*-based model performed better across almost all metrics, with an Acc of 77.4%, Sen of 74.7%, and F1SC of 0.783. However, its Spe was worse as 80.8%. The *WavelNet*-based models achieved significant improvement in performance. Particularly, the *WavelNet*-Sym6-based model exhibited the highest Acc and F1SC of 86.8% and 0.883, respectively, and the second-highest Sen of 91.4%. The highest Sen was 91.8%, which was achieved by the *WavelNet*-Db2-based model. In the term of Spe, the *WavelNet*-Db4-based model showed the best performance, achieving 90.0%.

Table 1. The compositions of the split datasets

Dataset	Label		Total
	True	False	
Training set	118,874	147,236	266,110
Validation set	133,598	162,211	295,809
Test set	255,930	310,690	566,620

Table 2. AFib detection performances of developed models

Architecture	Acc (%)	Sen (%)	Spe (%)	F1SC
Vanilla CNN	71.7	57.0	89.6	0.688
SincNet	77.4	74.7	80.8	0.783
WavelNet-Db2	82.6	**91.8**	71.4	0.853
WavelNet-Db4	84.5	80.1	**90.0**	0.850
WavelNet-Db6	83.0	86.3	79.0	0.848
WavelNet-Sym2	86.1	89.9	81.6	0.877
WavelNet-Sym4	86.0	88.3	83.3	0.874
WavelNet-Sym6	**86.8**	91.4	81.2	**0.883**

4. Conclusion

By adopting *WavelNet* and different mother wavelets, we suggested automatic AFib detection models operating using ultra-short-term ECGs without any manual preprocessing. Despite having identical configurations, our models significantly outperformed vanilla CNN- and *SincNet*-based models. We expect that our models can be applied to detect AFib in real-time in daily livings, contributing to the early diagnosis and timely management of AFib.

Acknowledgements

This work was supported by Pioneer Research Center Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (2022M3C1A3081294), the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (NRF-2017R1A5A1015596), the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2020R1A2C2005385), and Global PH.D Fellowship Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2019H1A2A1075146).

References

[1] V. Fuster et al., ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 114.7 (2006) e257-e354.

[2] A. Głuszak et al., Episodes of atrial fibrillation and meteorogical conditions. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 66.9 (2008) 958-963.

[3] M. N. Alsaleem et al., Multiscale Encoding of Electrocardiogram Signals with a Residual Network for the Detection of Atrial Fibrillation. *Bioengineering* 9.9 (2022) 480.

[4] X. Zhou et al., Atrial Fibrillation Detection Using Convolutional Neural Networks. *2018 9th International Conference on Awareness Science and Technologu (iCAST)* (2018) 84-89.

[5] N. Kim et al., *WavelNet*: A novel convolutional neural network architecture for arrhythmia classification from electrocardiograms. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 231 (2018) 107375.

[6] M. Ravanelli and Y. Bengio., Speaker recognition from raw waveform with SincNet, *2018 IEEE Spoken Language Technology Workshop (SLT)* (2018) 1021-1028.

[7] G. B. Moody and R. G. Mark., A new method for detecting atrial fibrillation using R-R intervals. *Computers in Cardiology* 10 (1983) 227-230.

P-107

심폐소생술(CPR) 품질 평가를 위한 경동맥 혈액량 분류 모델

김병준[1*], 신동아[1], 이정찬[2]

서울대학교 협동과정 바이오엔지니어링[1]

Carotid Blood Volume Classification model for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) Quality Estimation

ByungJun Kim[1*], DongAh Shin[2*], JungChan Lee[3*]

Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Seoul, Korea

Institute of Medical and Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul Korea

The Department of Biomedical Engineering Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

*kbj2288@snu.ac.kr

*1012sda@snu.ac.kr

*ljch@snu.ac.kr

Abstract

In this study presents classification model for carotid blood volume (CBV) levels during cardiopulmonary resuscitation (CPR). Various bio-signals were obtained through animal experiments, and a total of 14 features were extracted. The results show that classification was performed with high accuracy (0.94) for the threshold volume (1.0 ml). It is very important to judge the proper CPR because it is directly related to the patient's resuscitation. The classification of CBV levels proposed in this study can be an indicator to judge the quality of CPR.

1. 연구 배경

심폐소생술(CPR)은 심장마비 환자의 심장과 뇌에 흉부압박을 통해 혈액을 순환시키는 응급처치법이다. 적절한 압박은 자발순환회복 및 환자의 생존과 밀접한 관련이 있다. 따라서 심폐소생술의 질을 향상시키기 위해서는 적절한 압박이 이루어지고 있는지를 판단하는 것이 중요하다[1]. 대부분의 선행 연구들 에서는 한 가지의 생체 신호만을 이용하여 혈압을 추정하거나 혈류를 분류하는 모델을 제작하였다[2,3]. 하지만 위 모델들은 한 가지 생체 신호만을 사용하며 생체 신호의 품질에 따라 성능이 크게 달라진다는 점과 모델의 학습을 위한 데이터를 특정 순간에만 짧게 얻을 수 있다는 한계점들이 존재한다.

따라서 본 연구에서는 다양한 생체신호를 통해 심폐소생술의 질을 판단하는 지표를 제공하는 경동맥 혈류량 (Carotid Blood Volume, CBV) 분류 모델을 제안한다.

2.연구 방법

그림 1. 은 생체 데이터 획득에 대한 흐름도로 37 ~ 57 kg 사이의 31마리 돼지를 데이터 수집을 위해 사용하였습니다. 흉부 압박은 자체 제작한 로봇 흉부 압박 기계인 AICPR-Robot (U3robotics, Korea)을 이용하여 14마리, Denso 로봇 (Denso, Japan)을 이용하여 17마리에게 수행하였다. 동맥 혈압 (Arterial Blood Pressure, ABP), 중심 정맥압 (Central Venous Pressure, CVP), 광용적맥파 (Photoplethysmography, PPG), 호기 말 이산화탄소 (End-tidal Co2, ETCo2) 및 흉강 내압 (Intrathoracic Pressure, ITP)을 1000Hz의 Sampling rate로 획득했습니다. 각 신호는 한번의 압박을 기준으로 잘게 나누어 약 27205개의 데이터를 생성했습니다. 그리고 생성한 신호에서 총 14개의 특징을 추출하였습니다. 데이터는 훈련을 위한 세트와 검증을 위한 세트를 8:2 비율로 나누어 구성하였고 6겹 교차검증을 통해 학습을 진행하였다. 분류 모델에는 서포트 벡터 머신 (Support Vector Machine, SVM) 모델을 사용했습니다.

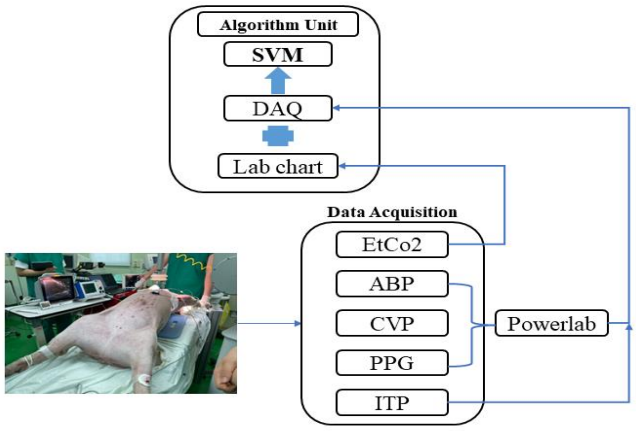


그림 1. 생체 데이터 획득 흐름도

3. 연구 결과

분류 모델의 기준은 31마리 돼지에서 심폐소생술을 진행한 후 자발 순환 회복 (Return of Spontaneous Circulation, ROSC)이 된 돼지의 경동맥 혈류량인 1.0ml과 자발 순환 회복이 되지 않은 돼지의 경동맥 혈류량인 0.62ml을 기준으로 하였다. 설정한 기준 이상의 경동맥 혈류량은 Over로 표시하였고 기준 이하는 Under로 레이블링 하였다. 학습 결과 1.0ml CBV 기준에서의 모델 분류 정확도가 0.62ml CBV 기준에서보다 높았으며 1.0ml CBV 기준의 모델 정확도는 0.95 였다. 그림 2. 는 1.0ml을 기준, 서포트 벡터 머신을 통한 학습 결과의 Confusion Matrix이다. 정확도, 정밀도, 재현률, F1 점수는 각각 0.95, 0.93, 0.95 및 0.94으로 높은 성능을 보여주었다.

본 연구는 생체 신호들의 Feature를 이용하여 경동맥 혈류

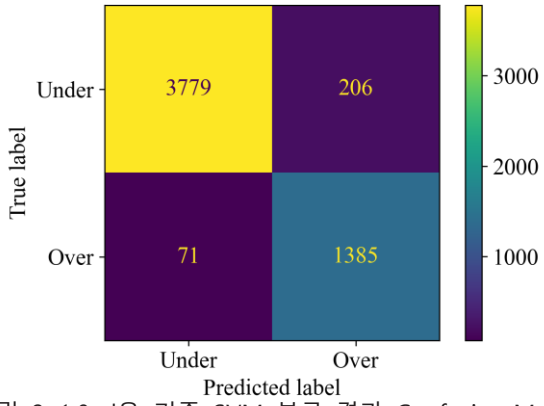


그림 2. 1.0ml을 기준 SVM 분류 결과 Confusion Matrix

량을 분류함으로써 심폐소생술의 품질을 판단할 수 있는 제공한다. 소생된 돼지의 경동맥 혈류량을 기준으로 분류함으로써 소생에 필요한 평균적인 경동맥 혈류량을 알 수 있었다. 한 가지 생체신호만을 이용한 선행 연구들과는 달리 5가지의 생체 신호를 이용하여 경동맥 혈류량을 분류함으로써 한 가지의 낮은 품질의 생체 신호가 학습 모델에 줄 수 있는 영향을 줄였으며 특정 시간만이 아닌 심폐소생술을 수행하는 모든 시간에서 데이터를 획득할 수 있었다. 따라서 본 모델은 심폐소생술의 품질을 판단할 수 있는 기준이 되어 환자의 소생률을 높이는데 도움이 되며 나아가 맞춤형 심폐소생술을 제공할 수 있는 기반이 될 것으로 생각된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, Korea Medical Device Development Fund grants funded by the Korea government (Project Number: HW20C2066, RS-2022-00141157), the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) 과제 (1465035742 and HW20C2132)와 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (1711163602 and 2020R1A2C2102834).

모든 실험 절차는 서울대학교 동물관리이용위원회의 승인을 받아 수행되었습니다. (IACUC No. 20-0216-C2A1 and No. 21-0035-C1S0).

5.참고 문헌

[1] Nolan, Jerry p. High-quality cardiopulmonary resuscitation. Current Opinion in Critical Care 20 (3): p 227-233, June 2014.

[2] Park JU, Kang DW, Erdenebayar U, Kim YJ, Cha KC, Lee KJ. Estimation of Arterial Blood Pressure Based on Artificial Intelligence Using Single Earlobe Photoplethysmography during Cardiopulmonary Resuscitation. J Med Syst. 2019 Dec 10

[3] Kim H, Kim KH, Hong KJ, Ku Y, Shin SD, Kim HC. EEG-Based Prediction of the Recovery of Carotid Blood Flow during Cardiopulmonary Resuscitation in a Swine Model. Sensors (Basel). 2021 May 24;21.

P-108

연령별 학습용 데이터를 이용한 딥러닝 기반 해마 분할 모델의 정확도 평가

김수현, 서해석, 윤의철*

대구가톨릭대학교 의공학과[1]

Evaluation of Deep Learning Model for Hippocampus Segmentation using Training Data by Age Group

Suhyun Kim, Haeseok Seo, Uicheul Yoon*

Department of Biomedical Engineering, Daegu Catholic University

*yoonuc@cu.ac.kr

Abstract

With increasing age, the likelihood of developing dementia also increases rapidly, and the volume of the hippocampus also decreases. Dementia affects daily life due to poor brain function. In case of normal-pressure hydrocephalus, the ventricles are enlarged and the hippocampal volume is smaller than that of healthy controls. The hippocampal area has a small size that is difficult to segment among brain areas, and its volume decreases with age. In order to support the segmentation of hippocampal regions, U-net was trained with training data by age group and its segmentation accuracy of hippocampal regions was compared. The input data is 1,700 cases obtained from the Human Connectome Project (HCP), which is an open MRI data. It was divided into 6 groups such as Puberty, Adolescence, Young-Adult, Middle-Age, Old-Age, and all age groups. Using the hippocampal region previously extracted by the graph-cut algorithm, we compared the accuracy of segmentation in the U-net model. It had the highest accuracy of 0.92 in the Middle-Age. Then, the data of the healthy control and Normal-Pressure hydrocephalus(NPH) patients were tested on the Middle and Old-Age models, the accuracy of the healthy control was confirmed that it came out as high as 0.85.

1. 연구 배경

사람은 노화가 진행되면서 뇌 기능이 저하되고 기억을 담당하는 해마 영역의 부피가 감소한다[1]. 또한 치매의 발병률이 급격히 증가하며, 65세 이후에는 5년마다 두 배씩 증가한다[2]. 치매를 앓는 환자들은 인지 능력, 기억력, 판단력 등이 약해져 일상 생활에 불편함이 생긴다. 특히 정상압수두증(Normal-Pressure Hydrocephalus, NPH)과 같은 치매의 경우, 뇌척수액이 뇌실 내부에 과도하게 축적되어 압력이 증가하고 뇌실이 확장되는 증상을 가지고 있으며, 정상인(Healthy control)에 비해 NPH 환자의 해마 영역의 부피가 작은 것으로 알려져 있다[3].

뇌 영상 데이터로부터 뇌의 작은 해마 영역을 찾아내고 분석하는 시도가 많이 있었지만 최근 인공지능 모델을 이용하여 찾는 방법이 연구되고 있다[4]. 특히 U-net은 의료 공학 분야에서 주로 이미지 분할(Image Segmentation)을 목적으로 제안된 인공 지능 모델로, 3차원 데이터를 입력으로 받아 영역별로 분류할 수 있도록 설계되었다. U-net은 완전 합성곱 네트워크(Fully Convolutional Network, FCN)를 기반으로 하는 End-to-End 방식의 모델이다. 완전 합성곱 네트워크는 여러 단계를 거쳐 문제를 해결해야 하는 경우에 하나의 신경망으로 재배치하여 단일화하는 과정을 의미한다. 또한 소수의 데이터만으로도 학습이 가능하고, 영상이 가진 정보를 유지하는 특징을 가지고 있다. 이러한 특성으로 의료 영상과 같은 크기가 큰 데이터에서 효율적으로 이용될 수 있다.

본 연구에서는 뇌 자기공명영상으로부터 해마 영역을 찾아내는 인공지능 모델의 분할 정확도가 연령대별로 구성된 학습용 데이터에 따른 영향을 살펴보고, NPH 환자와 정상인의 데이터에 대해서 검증하고자 한다.

2. 연구 방법

2.1 데이터 수집

본 연구에 사용된 학습 데이터는 공개 데이터인 Human Connectome Project (HCP)의 뇌 자기공명영상 데이터 1700 case를 이용하였다 (https://www.humanconnectome.org/). 13세까지 Puberty, 21세까지 Adolescence, 35세까지 Young-Adult, 60세 이전을 Middle-aged, 60세 이후를 Old-aged로 나누어 5개의 그룹을 구성하고, 테스트 데이터는 NPH 환자 45명(73.4±5.4세), 정상인 22명(71.6±4.4세)로 구성하였다 [5]. 본 연구는 칠곡경북대학교병원 임상연구윤리심의위원회의 승인을 받아 진행되었다(2017-07-010).

2.2 데이터 전처리

자기공명영상은 신호 대 잡음 비(SNR)나 대비 및 밝기 등으로 신호의 강도가 일정하지 않다. 정확한 분석을 위해 영상의 강도를 조정하여 전처리 과정을 거쳤다. 이 과정에서 불균일한 밝기를 보정하고, 정위 공간(Stereotaxic space)에 정합(Registration)하였다. 그리고 분석에 필요하지 않은 두개골이나 안구, 소뇌 등을 제거하는 일련의 모든 과정은 CIVET Processing Pipeline을 이용하여 진행하였다 (https://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/CIVET). 이후 그래프컷 기반 분할 방법을 이용하여 해마 영역을 추출하고 학습용 데이터 (training data) 및 정확도를 비교하기 위한 기준으로 활용하였다[6].

2.3 모델 구조

앞서 전처리가 완료된 데이터를 U-net의 입력 데이터로 사용하였다. U-net 모델의 기본 구조는 크게 contracting path와 expensive path로 구성되어 있다. 기울기 소실 문제를 해결하기 위해 ReLU(Recitified Linear Unit) 활성화 함수를 사용했다. 그리고 가중치 값이 0이 되지 않도록

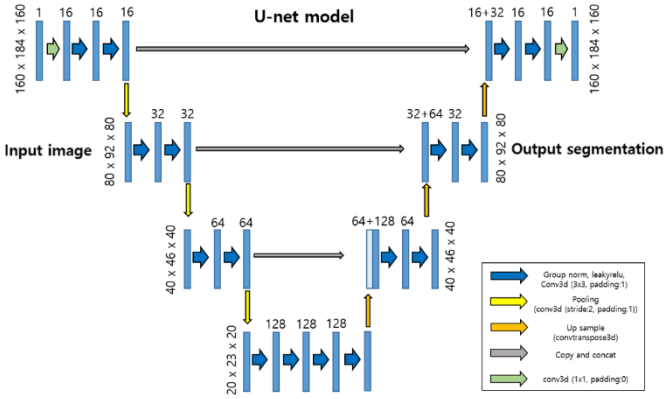


그림 1. U-net 모델 아키텍처

가중치 초기화(weight initialization)를 수행하며, 손실 함수(loss function)를 최적화하기 위해 경사 하강법(Gradient descent)의 변형된 형태인 Adam 옵티마이저를 사용하였고, 학습 과정을 안정화하고 학습 속도를 가속할 수 있는 배치 정규화(Batch normalization, BN)를 적용하였다. 이를 통해 국부 최적화(Local optimum) 문제에 빠질 가능성을 낮췄다.

또한, K-Fold 교차 검증을 사용하여 각 그룹의 약 200개의 데이터를 학습 데이터로 분류하였다. 나머지는 검증 데이터(validation data)와 모델 성능을 평가하는 테스트 데이터(test data)로 활용하였다. 이 과정에서 모든 데이터가 최소 한 번은 데이터 세트로 사용되도록 랜덤으로 분류하였으며, 각 모델에서 총 반복 학습(epoch)을 100으로 설정하였다. 이후 전 연령대를 한 번에 학습시키기 위해 40개씩 랜덤으로 뽑아 총 200개의 데이터를 학습하였다. 그룹별로 학습시킨 모델과 전체 그룹을 학습시킨 모델까지 6개의 모델의 정확도를 딥러닝 성능 평가 지표인 다이스 유사 계수(Dice Similarity Coefficient, DSC)로 비교하였다. DSC는 정답 데이터와 예측 데이터의 겹치는 부분을 평가할 때 사용되는 통계적 지표이다. 이를 통해 각 연령대별로 학습된 모델과 전 연령대를 포함한 모델의 성능 차이를 살펴보았다. 이어서, NPH 환자 45명 데이터와 정상인 22명 데이터를 Middle과 Old-Aged 모델에 적용하여 DSC를 비교하였다.

3. 연구 결과

총 6개의 모델을 사용하여 그룹별 Test set의 평균 DSC로 결과를 확인할 수 있다[그림 2]. Puberty 모델에서는 0.91±0.01로 나타났다. Adolescence 모델에서는 0.90±0.02, Young-Adult 모델의 경우 0.91±0.00, Middle-Aged

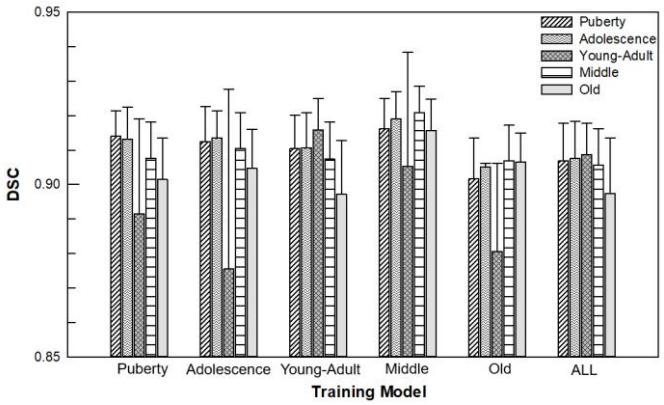


그림 2. 연령별 학습용 데이터 모델의 다이스 유사 계수 (Dice Similarity Coefficient, DSC)

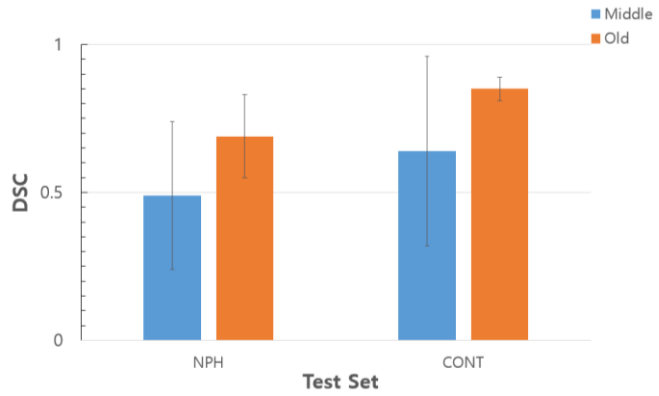


그림 3. Middle과 Old-Aged 모델에 테스트한 정상인, NPH 환자 다이스 유사 계수(Dice Similarity Coefficient, DSC)

모델에서는 0.92±0.01, Old-Aged 모델에서 0.90±0.00, 마지막으로 전 연령대(ALL) 모델에서는 0.91±0.00의 DSC로 나타났다. 대체로 같은 연령대를 학습 데이터로 사용했을 때 DSC가 높게 나왔으며, DSC의 평균은 모든 모델 중 Middle-Aged에서 0.92로 가장 높게 나왔다.

다음은 NPH 환자와 정상인의 연령별 모델 중 가장 높은 DSC를 가진 Middle-Aged 모델과 평균 연령대에 맞는 모델인 Old-Aged 모델에서 테스트 한 결과이다[그림 3]. Middle-Aged 모델의 경우 NPH 환자의 DSC가 0.49±0.25으로 나타났고, 20%의 데이터에서 오류가 나타났다. 정상인의 DSC는 0.64±0.32로 23% 정도의 데이터가 분할에 실패하였다. Old-Aged 모델에서 NPH 환자는 0.69±0.14였고, 정상인은 0.85±0.04로 오류가 난 데이터는 없었다. 이처럼 본 연구에서 가장 높은 DSC를 가진 Middle-Aged 모델에서보다 Old-Aged 모델에서 더 높은 DSC를 보였고, 잘못된 결과를 보이는 경우가 없었다. 이는 Old-Aged 학습 데이터의 평균이 테스트 데이터 연령대와 가장 비슷하기 때문인 것으로 보인다. 따라서 딥러닝을 이용한 영역 분할의 경우 학습용 데이터의 연령이 영향을 받는다는 것을 알 수 있다.

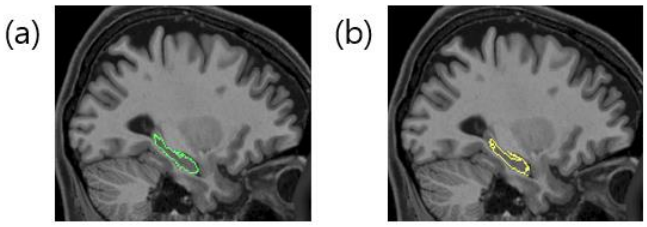


그림 4. 각각의 방법으로 찾은 해마 영역
(a) 그래프컷 기반 방법 (b) 학습 모델을 통한 방법

5.참고 문헌

[1] EY Joo et al. *The Ewha Medical Journal,* 30(1), p34, 2007
[2] SH Kim et al. *The Journal of Korean Diabetes,* 13(3), p124, 2012
[3]Sk Savolainen et al. *American Journal of Neauradiology,* 21(2), p409-414, 2000
[4] R. A Hazarika et al. *Journal of Digital Imaging,* 35(4), p893-909, 2022
[5] HS Seo et al. *Journal of Biomedical Engineering Research,* 44(1), p2-3, 2023
[6] KC K et al. *Magnetic Resonance Imaging,* 31(7), p1190-1196, 2013

P-109

정적 균형 특성과 심층신경망을 이용한 파킨슨병 평가

정다운[1*], 김진욱[1], 문경률[1]
한국과학기술연구원 인공지능연구단[1]

Assessment of Parkinson's Disease Using Static Balance Characteristics and Deep Neural Networks

Dawoon Jung[1*], Jinwook Kim[1], Kyung-Ryoul Mun[1]
Center for Artificial Intelligence, Korea Institute of Science and Technology, Korea
*dwjung@kist.re.kr

Abstract

Parkinson's disease is the fastest-growing neurological disease in the world. Patients with Parkinson's disease need timely and proper treatment depending on the impairment and disability they have. This study proposed a deep learning approach for identifying Parkinson's disease and assessing its progression using static balance characteristics. A total of 60 participants were recruited and classified into three study groups: a group of controls, a group of patients with early-stage Parkinson's disease, and a group of patients with mid-stage Parkinson's disease. The participants completed a 10-second static standing balance task on a force measurement device. Their data on the center of pressure trajectories in the medial-lateral and anterior-posterior directions were collected and fed into a deep neural network-based classifier. The proposed approach achieved an accuracy of 0.944 in classifying the three study groups. The findings of this study will serve as a milestone in using balance characteristics and deep neural networks to self-monitor health status in everyday life, which can make earlier recognition of health risks and more timely treatment possible.

1. 연구 배경

도파민을 분비하는 신경세포의 파괴로 인해 발생하는 파킨슨병은 치매, 뇌졸중과 함께 3대 노인성 질환으로 꼽히며 현재 세계에서 가장 빠르게 발병률이 증가하고 있는 것으로 알려져 있다 [1]. 파킨슨병은 진전(떨림), 경직, 서동, 자세불안과 같은 운동성 증상과 함께 인지기능 저하, 감각 이상, 우울, 불안, 환시, 수면장애와 같은 비운동성 증상을 동반하기 때문에 환자들의 삶을 크게 망가뜨린다 [2]. 따라서 파킨슨병을 조기에 발견하여 적절한 치료가 이루어질 수 있도록 하는 것이 매우 중요하다.

하지만 현재 임상에서 파킨슨병을 진단하기 위해 수행되는 검사에는 전문 인력과 고가의 장비가 요구되고 검사 과정 또한 복잡하기 때문에 접근성이 높지 않으며, 이는 파킨슨병의 조기 발견을 저해하는 요인으로 작용한다.

따라서 이 연구에서는 정적 균형 특성과 심층신경망을 사용하여 기존의 파킨슨병 진단 검사 보다 간단하고 빠르게 파킨슨병의 유무와 진행단계를 알아낼 수 있는 방법을 제안한다. 연구에서 제안하는 새로운 파킨슨병 평가 방법은 임상 환경에서 벗어나 전문가의 도움 없이 일상생활 속에서 정적 균형 특성의 관찰을 통해 파킨슨병을 조기에 발견하고 적시에 치료할 수 있는 기회를 제공하는데 기여할 것으로 기대된다.

2.연구 방법

이 연구에서는 호앤야 척도(Hoehn and Yahr scale)를 통해 파킨슨병의 단계가 1.0 이거나 1.5 또는 2.0으로 판단된 자들을 '초기 파킨슨병 환자군'으로, 파킨슨병의 단계가 2.5 또는 3.0으로 판단된 자들을 '중기 파킨슨병 환자군'으로 정의하였다 [3]. 그리고 파킨슨병을 가지고 있지 않은 자들을 '대조군'으로 두었다. 세 연구군 각각에 20명의 피험자가 포함되도록 하되 연구군 간에 성비와 나이 및 신체 계측치가 통계적으로 유의미한 수준의 차이를 갖지 않도록 하였다. 각 연구군에 대한 자세한 정보는 표 1을 통해 확인할 수 있다. 모든 피험자는 독립적인 실험 참여가 어려운 수준의 정신장애를 가지고 있거나 균형 능력에 영향을 미칠 수 있는 수준의 하지 마비 및 통증 증상 또는 정형외과적 질환을 가지고 있지 않았다. 참고로 이 연구는 한국과학기술연구원 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 후 진행하였다 (IRB No. KIST-202209-HR-007).

각 피험자는 상용화된 힘 측정 장비(Zebris FDM-T) 위에서 두 눈을 뜨고 정면을 응시한 채 똑바로 선 자세를 10초 동안 유지하는 작업을 수행하였다. 이때 양 발은 어깨너비로 벌리고 양 팔은 몸통 옆에 편하게 두도록 하였다. 피험자가 자세를 유지하는 동안 60 Hz의 샘플링 주파수로 족저압 중심의 좌우 및 앞뒤 방향으로의 이동 경로 데이터를 수집하였다.

수집한 족저압 데이터에서 처음 1초와 마지막 1초 동안의 데이터는 제외하고 중간 8초 동안의 데이터만 분석에

표 1. 연구에서 사용한 대조군, 초기 파킨슨병 환자군, 중기 파킨슨병 환자군 관련 정보

	대조군	초기 파킨슨병 환자군	중기 파킨슨병 환자군
피험자 수 (남성/여성)	20 (10/10)	20 (10/10)	20 (10/10)
연령 (세)	68.6 ± 6.0	68.7 ± 6.8	68.8 ± 7.0
신장 (cm)	163.2 ± 7.0	162.8 ± 8.2	162.2 ± 8.5
체중 (kg)	63.7 ± 8.7	62.6 ± 9.1	62.3 ± 9.3
호앤야 척도 (단계)	0.0 ± 0.0	1.7 ± 0.4	2.8 ± 0.3

일부 데이터는 평균 ± 표준편차 형식으로 기술함

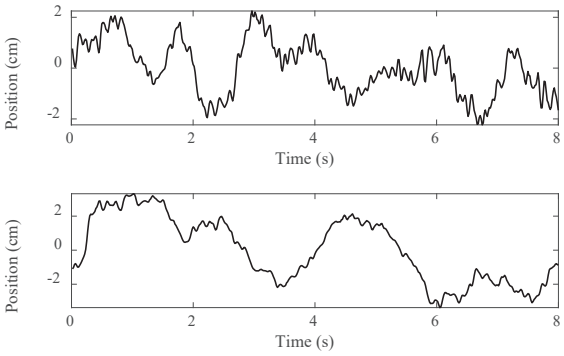


그림 1. 정적 균형 동작 시 관찰된 족저압 중심의 좌우(위) 및 앞뒤(아래) 방향으로의 이동 경로

사용하였다. 해당 데이터에서 잡음과 이상치를 제거하기 위한 전처리 과정을 수행하였다. 그림 1은 전처리 과정을 거쳐 얻은 족저압 중심의 좌우 및 앞뒤 방향으로의 이동 경로 데이터를 보여준다.

이러한 데이터를 입력으로 사용하여 파킨슨병의 유무와 진행단계를 출력하는 분류기를 훈련시키고 검증하는 작업에 각 연구군 데이터의 70%를 사용하였고, 나머지 30%는 분류기의 성능을 평가하기 위한 테스트 데이터로 사용하였다. 이때 데이터 증강기술을 이용하여 훈련용 데이터의 다양성을 확보하였고, 과적합을 피하기 위해 교차검증(cross-validation)을 수행하였다. 분류기의 성능은 민감도와 특이도 그리고 양성예측도와 음성예측도 및 정확도를 계산하여 평가하였다. 연구에서 제안한 분류기는 3개의 1차원 합성곱층(1D convolutional layer)과 최대 풀링층(max pooling layer), 양방향 장단기 기억층(bidirectional long short-term memory (BiLSTM) layer), 완전연결층(fully-connected layer) 등을 포함하도록 구성하였으며, 그 구체적인 구조는 그림 2와 같다.

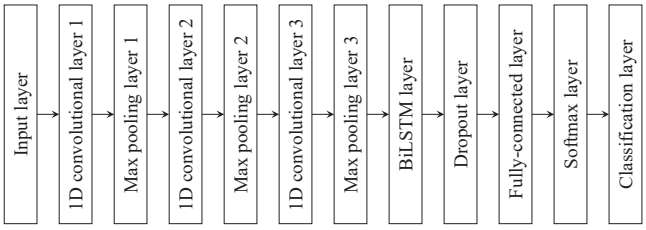


그림 2. 연구에서 정적 균형 특성을 이용해 대조군, 초기 파킨슨병 환자군, 중기 파킨슨병 환자군을 분류하기 위해 제안한 분류기의 구조

3. 연구 결과

연구에서 제안한 방법으로 대조군, 초기 파킨슨병 환자군, 중기 파킨슨병 환자군을 분류한 결과는 표 2와 같다. 테스트 데이터에 해당하는 세 연구군을 약 94%의 정확도로 분류할 수 있었다 (민감도는 94%, 특이도는 97%). 해당 분류 결과에 대한 정규화된 혼동행렬(normalized confusion matrix)은 그림 3과 같다. 총 18명의 피험자 중 한 명의 초기 파킨슨병 환자를 중기 파킨슨병 환자로 오분류하였다. 대조군에 속하는 피험자를 초기 또는 중기 파킨슨병 환자로 오분류하거나 초기 또는 중기 파킨슨병 환자군에 속하는 피험자를 대조군에 해당하는 자로 오분류한 경우는 없었다.

이 연구를 통해 파킨슨병의 유무와 진행단계를 알아내기 위해 정적 균형 특성과 심층신경망을 활용할 수 있음을 확인하였다. 향후 더욱 많은 피험자들을 대상으로 다양한 환경에서 정적 균형 데이터를 수집하고 이를 심층 분석하는 과정을 통해 연구의 활용 가능성을 향상시킬 계획이다.

표 2. 정적 균형 특성과 심층신경망을 이용한 대조군, 초기 파킨슨병 환자군, 중기 파킨슨병 환자군 분류 결과 관련 수치

	검증 데이터 세트	테스트 데이터 세트
민감도	0.952	0.944
특이도	0.976	0.972
양성예측도	0.952	0.952
음성예측도	0.976	0.974
정확도	0.952	0.944

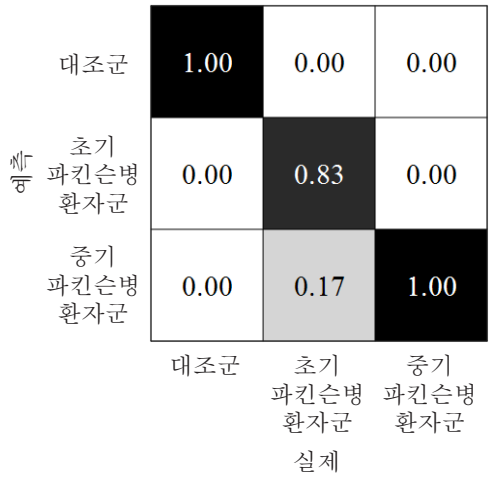


그림 3. 정적 균형 특성과 심층신경망을 이용한 대조군, 초기 파킨슨병 환자군, 중기 파킨슨병 환자군 분류 결과를 보여주는 정규화된 혼동행렬

4. Acknowledgements

이 연구는 한국과학기술연구원 AI로봇연구소 기관고유사업의 지원을 받아 수행하였음

5. 참고 문헌

[1] E. Dorsey, T. Sherer, M. S. Okun, and B. R. Bloem, "The emerging evidence of the Parkinson pandemic," J. Parkinsons Dis., vol. 8, no. s1, pp. S3-S8, 2018.

[2] S. Sveinbjornsdottir, "The clinical symptoms of Parkinson's disease," J. Neurochem., vol. 139, pp. 318-324, 2016.

[3] C. G. Goetz et al., "Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations," Mov. Disord., vol. 19, no. 9, pp. 1020-1028, 2004.

P-110

인공지능 기반의 수면다원검사 표현형 데이터 이용 우울증 예측 임상의사결정시스템 개발

에르덴바야르[1*], 박소연[2], 장태관[2], 이진경[3], 이진희[2], 양재원[2], 이경중[4]

연세대학교 원주의과대학 인공지능빅데이터의학센터[1], 연세대학교 원주세브란스기독병원[2]

연세대학교 빈곤문제국제개발연구원[3], 연세대학교 소프트웨어디지털헬스케어융합대학 의공학부[4]

A Development of a Clinical Decision Support System for the Prediction of Depression Using Polysomnographic Phenotypes Based on AI Approaches

Urtnasan Erdenebayar[1*], So Yeon Park, Jang Tae Gwan, Jin-kyung Lee[3], Jinhee Lee[2], Jae Won Yang[2], Kyoung-Joung Lee[4]

[1]Artificial Intelligence Big Data Medical Center, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Korea

[2]Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University, Korea

[3]Institute of Poverty Alleviation and International Development, Yonsei University, Korea

[4]Department of Biomedical Engineering, College of Software Digital Health Convergence, Yonsei University, Korea

[*]edenbyra@yonsei.ac.kr

Abstract

In this study, we proposed a clinical decision support system (CDSS) for the prediction of depression using polysomnographic phenotypes based on AI approaches. The proposed CDSS applied diverse AI approaches such as convolutional neural network (CNN), recurrent neural network (RNN), long short-term memory (LSTM), and gated recurrent unit (GRU). The largest family-based cohort study called the Cleveland Family Study (CFS) data was used in this study. We analyzed the polysomnographic data of 2,284 subjects, and we extracted 1,381 parameters of clinical phenotypes to select discriminative biomarkers for depression prediction. We obtained very robust performances with an average F1-score of 96% for the CNN model. This can be used as a helpful predictive and prescreening method for the early detection of depression for subjects who went to the polysomnographic recordings.

1. 연구 배경

우울증(major depressive disorder, MDD)은 현대 사회 전세계 모든 연령대에 걸쳐 가장 보편적으로 나타나고 있는 정신질환으로, 오늘날 공공보건의료 분야에서 시급히 해결해야 할 주요 이슈로 중요하게 다루어지고 있다[1]. 이를 해결하기 위해 최근, 최신 기술을 적용하여 우울증에 관한 환경적, 심리-사회적 요인 뿐 아니라 신체적, 유전적 요인을 다각적으로 발견하려는 노력이 광범위하게 이루어지고 있다. 또한, 신규 바이오 마커(biomarkers)를 발굴하여 우울증을 미리 예측할 수 있는 모델을 개발하려는 여러 연구가 진행되고 있다[2]. 이러한 노력에도 불구하고, 일상생활에서 우울증 위험을 조기에 발견할 수 있는 인공지능 기반 예측 모형은 여전히 부족한 실정이다.

우울증은 다른 정신 질환과 같이 질병, 신체 활동, 일상생활에서의 스트레스, 사회 문화적 맥락 등 다양한 요인에 의해 영향을 받는다. 수면은 우울과 상당히 관련 있는 바이오 마커로 많은 관심을 받아왔다. 그간 우울증 예측 모델에 대한 많은 연구들은 소수의 표본을 대상으로 예측을 시도하여 왔으나, 이는 결과적으로 예측 모델의 품질을 저하시키는 주요 원인으로 지적되고 있다.

본 연구에서는 대규모 수면다원검사 표현형 데이터를 활용하여 인공지능 기반 우울증 예측 임상의사결정시스템(Clinical Decision Support System, CDSS)을 개발하고, 제안된 인공지능 기반 CDSS 모델 성능을 평가해보고자 한다.

2. 연구 방법

2.1 연구 대상자

본 연구에서는 The Cleveland Family Study (CFS) 데이터를 분석하였다. 미국에서 수집된 CFS는 개인별 뿐 아니라 가족 단위로 수집된 수면 코호트 중 대상자 규모가 가장 크고 추적관찰 기간이 가장 길다고 알려진 코호트 연구이다. 1990년부터 2006년까지 16년에 걸쳐 4번의 추적관찰 조사를 통해 총 361가구 2,284명 참여자로부터 데이터가 수집되었다.

본 연구에서는 이 중 가장 마지막 추적관찰조사에서 수집된 수면다원검사 데이터를 사용하여 우울증 예측 CDSS를 개발하였다. 세부적인 본 연구의 연구대상자 특성은 표 1과 같다.

표 1. Demographics of the study population.

Measures	Total	Control	Depression
Subjects (*N*)	2691 (100.0)	2331 (86.6)	360 (13.4)
Gender			
Male	1,217(45.2)	995 (42.7)	222 (61.7)
Female	1,474 (54.8)	1.336 (57.3)	138 (38.3)
BMI (kg/m^2)	27.87±5.02	27.83±5.09	28.14±4.53
AHI	11.95±17.49	9.53±12.95	23.30±28.54
AST (hour)			
< 1	61(8.4)	50(8.2)	11(9.2)
1 ~ 2	173(23.7)	145(23.8)	28(23.3)
2 ~ 3	195(26.7)	166(27.2)	29(24.2)
3 ~ 4	158(21.6)	133(21.8)	25(20.8)
4 ~ 5	78(10.7)	67(11.0)	11(9.2)
5 ~ 6	35(4.8)	26(4.3)	9(7.5)
6 <	28(3.8)	22(3.6)	6(5.0)
SE	78.68±13.00	78.76±13.24	78.28±11.75

Note: BMI– body mass index, AHI– apnea-hypopnea index, AST– average sleep time, SE– sleep efficiency

2.2 수면다원검사의 표현형 데이터

표 2는 CFS 코호트 연구 대상자 중 우울증으로 진단 받은 360명 및 이와 동일하게 매칭된 정상인 2,331명 (총 2,691명)의 수면다원검사 표현형 데이터 특성을 보여준다. 본 연구에서 분석데이터로 사용된 표현형 데이터는 (1) 병원 밖 수면테스트, (2) 수면다원검사, (3) 문진, (4) 치료 등 총 4종류의 데이터로 구성되었는데, 이 중 특히 (2) 수면다원검사가 1,210개 파라미터를 갖고 있는 것으로 나타나, 다른 항목들에 비해 월등히 많은 파라미터 수를 보이는 것으로 나타났다.

표 2. Distribution of the polysomnographic phenotypes.

№	Categories	Number of parameters
1	Home Sleep Test	28
2	Polysomnography	1,210
3	Questionaries	136
4	Treatment	7
	Total	1,381

본 연구에서는 우울증에 영향을 미치는 주요 파라미터들을 추출하기 위해 파라미터별 중요도를 기계학습 방법으로 분석하였다. 결정나무트리, 랜덤포레스트, XGBoost 총 3가지의 인공지능 알고리즘을 사용하였으며, 각 알고리즘별 수면다원검사 표현형 데이터 중 의미가 있고 중요도가 높은 파라미터들을 확인하는 방식으로 진행하였다.

2.3 인공지능 모델

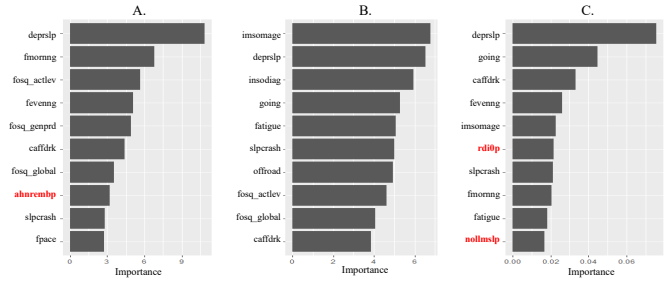
대표적인 4가지 딥러닝 기법인 Convolutional Neural Network (CNN), Recurrent Neural Network (RNN), Long Short-Term Memory (LSTM), Gated-Recurrent Unit (GRU)을 적용하여 인공지능 모델을 구성하고 학습하였다.

각 인공지능 모델은 경험적으로 설계되었으며, 데이터에 맞게 최적화를 거쳐 최종 성능을 비교하였다. 워크스테이션 (CPU: Intel i9-9900X @3.5GHz, GPU: NVIDIA GeForce RTX 3090) 환경에서 파이썬(Keras, Tensorflow)로 구현하여 인공지능 모델을 학습시키고 평가하였다.

3. 연구 결과

3.1 수면다원검사 표현형의 중요도별 주요 파라미터

세가지 알고리즘으로 파라미터의 중요도를 분석한 결과 수면 중 각성회수(rdi0p), NREM 수면 중 각성회수(ahnrembp), 수면 중 왼다리 떨림 회수(nollmslp)가 우울증 예측 중요도가 높은 파라미터들로 나타났다. 다음으로는, 수면의 분절, 불면증 등 수면 질환, 피로도 순이었다. 결정나무트리, 랜덤포레스트, XGBoost 3가지 알고리즘별 우울증 예측 중요도가 높은 상위 10가지 파라미터 목록은 그림 1과 같다.



그가 1. 알고리즘별 우울증 예측 중요도가 높은 수면 파라미터 순위. A) SingleTree, B) Random Forest, C) XGBoost

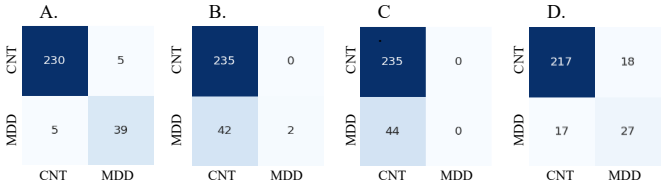
3.2 인공지능 예측 결과

CNN, RNN, LSTM, GRU 4가지 우울증 예측 CDSS 인공지능 모델 평가 결과는 표 3과 같다. 4가지 인공지능 모델에서 모두 추출된 수면다원검사 데이터를 사용하여 우울증을 예측할 경우 84% 이상의 높은 정확도를 보였는데, 그 중에서도 특히 CNN 모델이 96%의 정확도로 다른 인공지능 모델에 비해 월등히 높은 성능을 보였다.

표 3. Performances of the AI approaches.

Models	Precision	Recall	F1-score	Accuracy
CNN	**96.0**	**96.0**	**96.0**	**96.0**
RNN	87.0	85.0	79.0	85.0
LSTM	71.0	84.0	77.0	84.0
GRU	88.0	87.0	88.0	87.0

그림 2는 제안된 우울증 예측 CDSS에서 활용된 인공지능 성능에 대한 혼동행열을 보여준다. 이를 보면 4가지 모델에서 전반적으로 재현율 혹은 민감도가 높게 나온 것을 확인할 수 있다.



가가2. 4가지 우울증 예측 CDSS 가가가가가가가가: A) CNN 가가; B) RNN 가가; C) LSTM 가가; D) GRU 가가

4. 결론

본 연구에서는 대규모 수면다원감사의 표현형 데이터를 사용하여 우울증 예측을 위한 CDSS를 개발하여 보았다. 그 결과 개발된 인공지능 기반 우울증 예측 CDSS 모델들은 최고 96%(최저 84%)의 높은 정확도로 우울을 예측하는 등 우수한 성능을 보이는 것으로 나타났다. 이러한 연구 결과는 수면다원검사 데이터를 활용하여 인공지능 기반 알고리즘으로 우울 위험을 예측 가능하다는 것을 시사하는 것이다. 후속 연구를 통해 알고리즘 고도화를 진행하여 공식 소프트웨어의료기기로 승인을 받으면 앞으로 임상 현장에서 새로운 우울증 조기 진단 방법으로 유용하게 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2020년 대한민국 교육부와 한국연구재단의 일반공동연구지원사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2020S1A5A2A03045088). 본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건의료정보원의 의료데이터 중심병원 지원사업 지원에 의하여 이루어진 것임.

6. 참고 문헌

[1] Lim, S. S. et al. “A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.” *Lancet*, Vol 380, p.2224–2260, 2012

[2] Kraus, Christoph, et al. “Prognosis and improved outcomes in major depression: A review.” *Translational Psychiatry*, Vol 9, p.127, 2019

심리음향 파라메터와 공간 임펄스 응답을 활용한 생체 임펄스 데이터 증강

산티카 베타 바유 [1*], 이하람 [1], 전진용 [1,2†], 김상헌 [3], 이현 [3]

한양대학교 건축공학과 [1]

한양대학교 디지털의료융합학과 [2]

한양대학교 의과대학 내과학교실 [3]

Data Augmentation Using Psychoacoustic Parameters with Room Impulse Responses for Human Impulse

Beta Bayu Santika[1], Haram Lee[1], Jin Yong Jeon[1,2†], Sang Heon Kim[3], Hyun Lee[3]

Department of Architectural Engineering, Hanyang University, Seoul, Korea[1]

Department of Medical and Digital Engineering, Hanyang University, Seoul, Korea[2]

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea[3]

[*]betabayus@hanyang.ac.kr

Abstract

This study was devised to evaluate a robust data augmentation method for Pneumonia disease detection using cough sound as one of a human impulse. The signals combined with various rectangular and irregular shape room cases information were converted to Mel-spectrogram and psycho-acoustic parameters of the sound source and were calculated to generate heterogeneous data sets in a GAF-CNN model. Based on this study, the performance of GAF-CNN model has high accuracy and is more robust in various rectangular and irregular shape room cases. The room shape for cough sounds recording can affect the cough sounds differently, therefore the recording cough sound process needs to be aware of the room condition for disease detection. Recording cough sounds in a rectangular shape room have less accuracy than irregular shape room conditions because of the sound reflection which made cough sounds will have heard similar between Pneumonia and non-Pneumonia. Different room shapes should have different processes of cough sound detection. It can be used in the collaboration of Loudness + Sharpness + Tonality + Roughness for rectangular shape cases and Tonality + Fluctuation strength for irregular shapes to reach the maximum accuracy, sensitivity, and specificity. This experiment provides complete information about how data augmentation becomes one of the concerns in the Pneumonia disease detection process so that there are no errors in the classification.

1. Background research

One of the most visible technological developments is disease detection. More than 130 predictions in cough signatures have been made and concluded the need for an AI-powered solution to determine cough sounds [1]. CNN model can be applied to many things [2], one of them is room acoustic impulse response which can be the alternative to data augmentation based on the room condition where the cough is recorded. Psychoacoustic parameters also can be a good used as an additional part of this research to gain accuracy. Psychoacoustic parameters such as loudness, roughness, sharpness, fluctuation strength, and tonality refer to the user's perceptual reaction to how acceptable the sound is [3]. Difference space will give different sound effects therefore it is applied in the case of human impulses, and the sound will be different based on the room condition. The effect of room characteristics will be the focus of this study.

As a focused disease, Pneumonia is not a single disease, but a group of specific infections defined as an infection of the pulmonary parenchyma caused by various organisms each with different pathogenesis, epidemiology, clinical course and presentation [4].

2. Method

The main process of this research begins with the dataset collected from Hanyang University Hospital. Cough sounds are collected from various types of coughs and separated based on the type of disease. When separating pneumonia and non-pneumonia datasets, data augmentation is also carried out with a focus on room impulse responses, which are divided into many categories based on the range of reverberation time (0.5s - 2.0s). The datasets are convoluted with room impulse responses in all RT categories, resulting in the audio-convolution of cough sounds. The resulting audio convolution is then converted into an image feature and a numerical feature. The image feature is built using the Mel-spectrogram method, where the audio file is decomposed into individual frequencies and the frequency amplitude. Mel-spectrogram process continues by converting the color patterns, which originally were amplitude changes to decibels and the y-axis to logarithmic scale form. Finally, the Mel-scale form is applied in the last part of the Mel-spectrogram process. Numerical features focus on finding the value of five psychoacoustic parameters: loudness, roughness, sharpness, fluctuation strength, and tonality.

Once the image feature and numerical feature are completed, the deep learning model using CNN begins. The last part of this study is the confirmation of the robustness of the data augmentation method by the evaluation of accuracy sensitivity, and specificity.

3. Results and discussion

This study has two main variations. The first variation involves detecting the original recording of cough sounds as a human impulse. The second variation is calculated by combining it with psychoacoustic parameters consisting of fluctuation strength, loudness, roughness, sharpness, and tonality. By using variations of room impulse responses ranging from 0.5 s to 2.0 s, high accuracy, sensitivity, and specificity values are obtained, as shown in Figure 1 below.

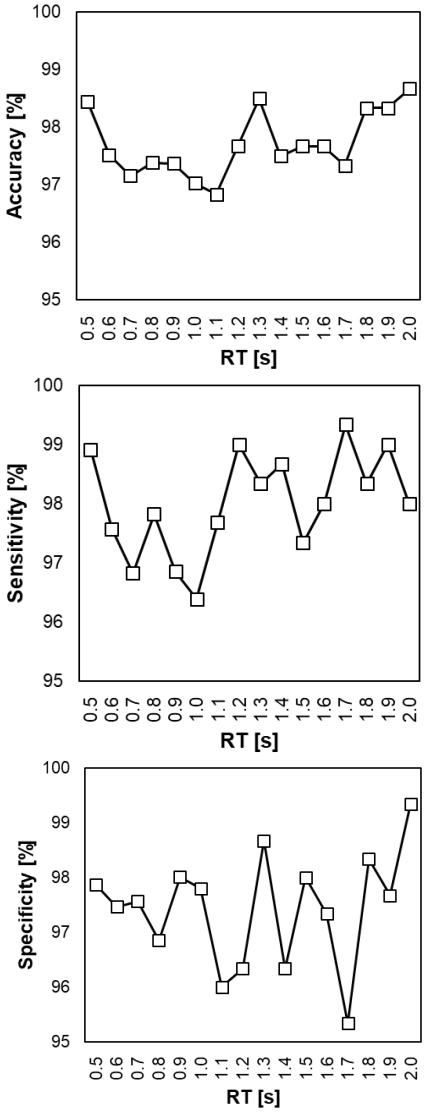


Figure 1. Training data test results using room impulse response data augmentation.

The accuracy value of the training data reaches over 95%, even though it has been varied based on the reverberation time. There is a difference in the level of accuracy for each RT, which means that when detecting Pneumonia by recording cough sounds, it is necessary to pay attention to the condition of the room to achieve more accurate detection.

Table 1. Best results of Pneumonia detection based on Psychoacoustic parameters combination.

Room shape	SQ (all RT)	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Rectangle	L + R + S + T + FS	97.5	95	100
Irregular	T + FS	99.5	100	99

For a deeper evaluation, data augmentation was carried out by converting the cough sound information into numerical psychoacoustic data in the form of loudness, sharpness, tonality, roughness, and fluctuation strength values. In this condition, the best accuracy value can be obtained using a combination of all psychoacoustic parameters for rectangular shape cases, and tonality and fluctuation strength for irregular shapes, to reach the maximum accuracy, sensitivity, and specificity, as shown in Table 1.

4. Conclusion

Performance of the GAF-CNN model was improved based on the data augmentation method using room impulse response variation with psychoacoustics parameters evaluation. Room shape for cough sound recording can affect human impulses differently, so the recording process needs to be aware of room conditions while recording human impulses for disease detection, especially pneumonia. Recording cough sounds in a rectangle room shape is less accurate than in an irregular room shape because of the sound reflections that distracted cough sounds and make the cough sound characteristics became uniform. Moreover, different room shapes require different combinations of sound quality for Pneumonia detection.

5. 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 : HI22C197300).

6. References

[1] Alqudaihi, K. S., Aslam, N., Khan, I. U., Almuhaideb, A. M., Alsunaidi, S. J., Ibrahim, N. M. A. R., ... & Alshahrani, M. S. (2021). Cough sound detection and diagnosis using artificial intelligence techniques: challenges and opportunities. Ieee Access, 9, 102327-102344.

[2] Srinivasamurthy, R. S. (2018). Understanding 1D Convolutional Neural Networks Using Multiclass Time-Varying Signals (Doctoral dissertation, Clemson University).

[3] Zwicker, E., & Fastl, H. (2013). Psychoacoustics: Facts and models (Vol. 22). Springer Science & Business Media

[4] Levison, M. E. (1994). Pneumonia, including necrotizing pulmonary infections (lung abscess). Harrison's principles of internal medicine.

P-112

유방 초음파 영상 분류를 위한 Vision transformer 기반 다단계 전이 학습

겔란 아야나[1], 최세운[1*]
국립금오공과대학교 메디컬IT융합공학과[1]

Multistage transfer learning using vision transformers for breast ultrasound images

Gelan Ayana[1], Se-woon Choe[1*]
Department of Medical IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Korea
*sewoon@kumoh.ac.kr

Abstract

The early diagnosis of breast cancer using ultrasound images has been improved by convolutional neural networks (CNNs). CNNs have recently been superseded by vision transformers (ViTs) as the most efficient technique for natural image processing. ViTs have demonstrated the ability to incorporate more global information than CNNs at lower levels, and they also have stronger skip connections than CNNs, giving them higher performance. Nevertheless, comprehensive research has not yet been done to determine how well ViTs work for breast ultrasound imaging. Here, we report a breast ultrasound detection via ViTs, where ViT-based multistage transfer learning is carried out utilizing datasets of images of cancer cells and the ImageNet, followed by transfer learning for classifying breast ultrasound images.

1. 연구 배경

In order to address the shortcomings of ultrasound in the early identification of breast cancer, deep learning (DL) has been applied [1]. The fields of synthetic imaging, object detection, segmentation, and imaging categorization of breast lesions employing DL have all been the subject of several studies. Many of these methods are employed in clinical settings and have obtained the required legal certifications [1]. Additionally, DL methods have shown to be capable of completing a range of breast cancer detection tasks at levels comparable to those of human specialists, and they may be able to assist clinicians with little experience in making more accurate diagnoses of breast cancer in clinical settings [2].

Convolutional neural networks have been employed in all prior studies on DL for ultrasound-based early breast cancer diagnosis (CNNs) [1,3]. In 2020, Dosovitskiy et al. [4] created vision transformers (ViTs), which surpass state-of-the-art (SOTA) CNN algorithms in categorizing real images. By incorporating more global information than CNN does in lower layers and having a stronger skip connection than ResNet, ViTs exhibit higher performance. To calculate features that were calculated by a smaller group of lower levels of ViTs, CNNs need many layers. ViTs outperform CNNs in categorizing real-world photos thanks to all these characteristics.

On the other hand, not a lot of study has been done on the use of ViTs in medical image analysis. This is mostly due to ViTs' strong reliance on large amounts of training data. With modest datasets, ViTs do not perform better than CNNs. Big data's practical application in several industries has been constrained by ViTs' heavy reliance on it. The same is true for medical imaging, where finding sizable training datasets might be challenging. Transfer learning has been widely applied in CNN-based medical image analysis to address this issue [1,3]. Transfer learning using ViT models and the usage of ViT models with large natural picture datasets as pretraining could both improve the performance of DL in medical image analysis.

To classify ultrasound breast cancer images, we propose a breast ultrasound detection via ViTs, a new transfer-learning technique based on ViTs. Here, ViT is pretrained on a large number of real-world and microscopic pictures using transfer learning, and it can be used to identify ultrasound images without overfitting.

2.연구 방법

The proposed approach makes use of multistage transfer learning. To first identify breast (MCF-7), lung (NCI-60), and cervical (HeLa) malignancies using images of cancer cell lines, a ViT model pretrained using the ImageNet dataset was used [1]. Under a microscope, patches of each cancer cell line were created by taking the images of the cancer cells, separating them from the background, and segmenting them. Transfer learning was used to build a model for categorizing the cancer cell line images as breast, lung, and cervical malignancies using the ImageNet pretrained model.

The model was then employed as a pretrained model for transfer learning on breast ultrasound pictures after being trained for the classification of cancer cells. Two primary factors led to the application of multistage transfer learning. The first step was to create a model that was trained on massive image datasets with characteristics resembling those of ultrasound images, which are easily gathered and make excellent domains for intermediate-stage transfer learning. Before deploying the ViT models to categorize ultrasound images, we trained them in the intermediate transfer-learning stage using 28,560 images of cancer cells.

At a learning rate of 0.0001, we used the Adam optimizer to train our models across 50 iterations. For training, an exponential decay and a batch size of 16 were utilized. We divided our datasets into training, validation, and testing groups in a 7:2:1 ratio. For the ViT models, GELU was used as an activation function together with an L2 regularizer. ReLu

was used in CNNs along with an L2 regularizer. To prevent bias in the results, the same parameter settings were used for tests including comparison with the suggested approach.

3. 연구 결과

Two datasets from different sources were combined to examine the suggested approach. For the vitb_16, vitb_32, and vitl_32 ViT models, the suggested technique obtained an AUC of 1, MCC score of 1, and kappa score of 1 on the Mendeley dataset. Using the BUSI dataset for the vitb_16 ViT model, the suggested technique also obtained the maximum AUC of 0.968, MCC score of 0.961, and kappa score of 0.959. The vitb_16 model had the highest AUC, MCC, and kappa scores for the mixed dataset (0.937, 0.924, and 0.919, respectively.

In this study, a novel transfer-learning method for classifying breast ultrasound images based on ViT was developed. For transfer learning, our method leverages a ViT model that was previously trained on the ImageNet dataset to categorize cancer cell images. Breast ultrasound images were categorized using this model after it was trained on ImageNet and cancer cell images. With the use of this cutting-edge transfer-learning technique, a model can learn from a wide collection of real-world and therapeutic images before being applied to the classification of breast ultrasound images. To be used for the target task, the model makes use of the features discovered in earlier transfer-learning steps. We were able to obtain the best performance overall using all of the criteria with our suggested model as a consequence.

4. Acknowledgements

This work was supported in part by the National Research Foundation of Korea (NRF) Grant funded by the Korean Government (MSIT) [NRF-2019R1F1A1062397] and project for Industry-University-Research Institute platform cooperation R&D funded by the Korea Ministry of SMEs and Startups in 2022 (S3310765).

5.참고 문헌

[1] G. Ayana, J. H. Park, J.-w. Jeong, and S.-w. Choe. " A Novel Multistage Transfer Learning for Ultrasound Breast Cancer Image Classification." *Diagnostics*, 12(1), 135, 2022. https://doi.org/10.3390/diagnostics12010135

[2] G. Ayana, and S.-w. Choe. "BUViTNet: Breast Ultrasound Detection via Vision Transformers." *Diagnostics*, 12(11), 2645, 2022. https://doi.org/10.3390/diagnostics12112654

[3] G. Ayana, J. H. Park, and S.-w. Choe. " Patchless Multi-Stage Transfer Learning for Improved Mammographic Breast Mass Classification." *Cancers*, 14(5), 1280, 2022. https://doi.org/10.3390/cancers14051280

[4] A. Dosovitskiy et al. " An Image is Worth 16x16 Words: Transformers for Image Recognition at scale." *ICLR 2021*. http://arxiv.org/abs/2010.11929

P-113

머신러닝 모델을 활용한 DNA 메틸화 및 유전자 발현 프로파일 기반의 담관암 진단을 위한 바이오마커 식별

오종찬[1] , 이희영[1*]

건양대학교 임상의약학과[1]

Identification of biomarkers for diagnosis of cholangiocarcinoma based on DNA methylation and gene expression profiles using machine learning models

Jongchan Oh[1] , Heeyoung Lee[1*]

Department of Clinical Medicinal Sciences, Konyang University, Korea

[*] pharmdlee1@konyang.ac.kr

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is difficult to diagnose early, so most patients are diagnosed in the progressive stage, and the therapeutic options given to these patients are limited. Recently, the number of Epigenetics studies has been increasing, and the relationship between abnormal Deoxyribonucleic acid (DNA) methylation and gene expression is also considered important. Therefore, this study focused on screening methylation-regulated differentially expressed genes (MeDEGs) through machine learning and identifying diagnostic genes. Overall, our results suggest that seven CCA-specific diagnostic genes (ABCB11, LIPC, SLC22A7, GPLD1, MASP2, CD44, RASSF6) could play important roles in the diagnosis of CCA.

1. 연구 배경

담관암 (Cholangiocarcinoma; CCA)은 가장 흔한 담도 악성종양이며 간세포암종 다음으로 흔한 간암이다[1]. 담관암은 소세포적 특성, 해부학적 위치 및 무증상 임상 특성으로 진단하는 것에 어려움이 있다[1]. 담관암 환자의 치료법은 수술에 따라 달라질 수 있지만, 대부분의 환자는 질병이 진행된 단계에서 진단받으며 절제 수술을 받는다 해도 재발이 자주 발생할 수 있다[2]. 게다가 질병이 진행된 단계의 환자는 5년 생존율이 5% 미만이다[2]. 질병의 진행 단계에서 효과적인 치료 선택지가 부족하기 때문에, 담관암의 조기 진단은 환자에게 치료적 접근법을 제공하고 생존과 같은 임상적 결과를 최대화하기 위해 필수적이라고 할 수 있다[2]. 그러므로, 담관암의 특이적 진단 유전자를 탐구하는 것은 담관암을 조기에 발견하는 데 도움이 될 수 있다.

후생유전학은 유전자의 뉴클레오티드 서열의 변화 없이 유전자 발현에 대한 다양한 유전 가능성을 연구한다. DNA 메틸화는 광범위한 후생유전학적 변형 연구 중 하나이며, 주로 DNA 과메틸화 (DNA Hypermethylation) 및 DNA 저메틸화 (DNA Hypomethylation)에 대한 연구가 이에 포함된다. 중요한 것은 점점 DNA 메틸화 패턴의 조절 장애가 종양 발생의 초기와 후기 단계 모두에서 발생할 수 있는 세포의 문제라고 인식되고 있다는 것이다. 오늘날까지, 담관암을 포함하여 수많은 암에 대한 연구에서 암의 발생과 진행에 종양억제유전자의 과메틸화 및 종양유전자의 저메틸화가 중요한 역할을 한다는 것을 증명해왔다[3].

독립적으로 진행한 Differentially expressed genes (DEG) 및 Differentially methylated genes(DMG) 분석은 결과 해석에 제한적일 수 있지만 여러 개의 데이터를 결합한다면 포괄적인 생물 정보학 분석을 통해 더 정확하고 신뢰할 수 있는 단서를 제공할 수 있다[4]. 이전에는 공개적으로 사용 가능한 Gene Expression Omnibus database (GEO)에서 얻은 데이터를 사용하여 methylation-regulated differentially expressed genes (MeDEGs)를 식별하는 통합 생물 정보학 분석 연구가 있었다[5]. 하지만 담관암에 대한 유전자 발현과 DNA 메틸화 프로파일링 데이터 세트를 모두 포함하여 분석하는 연구는 여전히 부족하다. 따라서 우리는 이 연구에서 기계 학습을 사용하여 담관암의 특이적 진단 유전자를 선별할 수 있는 담관암 특이적 진단 유전자 선별 모델을 세워보고자 한다.

2. 연구 방법

DNA methylation and 유전자 발현 프로파일

연구에서 사용된 DNA methylation 및 유전자 발현 프로파일 데이터는 공개적으로 사용 가능한 Gene Expression Omnibus database(GEO, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)로부터 얻었다. DNA methylation 프로파일 데이터는 GSE38860을, 유전자 발현 프로파일 데이터는 GSE76297을 사용하였다. DNA methylation dataset (GSE38860)에는 GPL8490 플랫폼(Illumina HumanMethlyation27 BeadChip)으로부터 생성된 28개의 CCA tumor tissue와 6개의 matched adjacent normal tissue가 포함되어 있다. 유전자 발현 dataset (GSE76297)에는 GPL17586 플랫폼(Affymetrix Human Transcriptome Array 2.0)으로부터 생성된 91개의 CCA tumor tissue와 92개의 normal tissue가 포함되어 있다 (표 1).

Datasets	Tumor(n)	Normal(n)	Platform
DNA methylation			
GSE38860	28	6	Illumina HumanMethlyation27 BeadChip
Gene expression			
GSE76297	91	92	Affymetrix Human Transcriptome Array 2.0

표 1 사용된 데이터셋의 목록

MeDEGs 선별

GEO database로부터 얻어진 데이터셋으로 differentially methylated genes (DMGs)와 differentially expressed genes (DEGs)를 선별하기 위해 GEO2R (https://www.ncbi.nlm.nih.goc/geo/geo2r/) 온라인 분석 도구를 사용하였다. DMGs는 $|t| > 2$, $P < 0.05$로 설정하여 선별하였고, DEGs는 $|\log_2 FoldChange| > 2$ and $P < 0.05$로 설정하여 선별하였다. DMG, DEG를 통해 얻은 Hypomethylated 유전자와 up-regulated 유전자를 겹쳐 Hypomethylated/up-regulated 유전자를 확인하였으며, 같은

방법으로 hypermethylated/down-regulated 유전자를 확인하였다. 이를 통해 hypomethylation-high expression 유전자와 hypermethylation-low expression 유전자를 MeDEGs로서 선별하였다.

MeDEGs의 Function enrichment 분석

MeDEGs로서 선별된 유전자들의 잠재적 생물학적 작용 및 세포 내외 위치 등을 확인하기 위해 Gene Ontology (GO) annotation 및 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment 분석을 수행하였다. 이를 위해 미국 다코다 주립대학에서 개발한 ShinyGO 0.77 (http://bioinformatics.sdstate.edu/go/) 온라인 분석 도구를 사용하였다. 통계적으로 유의미한 결과를 얻기 위해 임계값인 false discovery rate (FDR)가 0.05 미만인 경우를 유의미하다고 가정하였다.

특이적 진단 유전자 선별을 위한 머신 러닝 모델

본 연구에서는 과적합의 가능성을 최소화하고 신뢰할 만한 CCA의 특이적 진단 유전자 선별을 위해 Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) 회귀 분석 모델을 구축하였다. LASSO 회귀 분석 모델은 R 패키지 glmnet (ver 4.1.6)을 통해 수행하였으며, family = binomial, alpha = 1로 설정하였다. LASSO 모델의 수행 능력을 향상시키기 위해 cross-validation을 수행하였고 최적의 람다 (λ)값을 확인한 후 non-zero coefficient 유전자를 선별하였다.

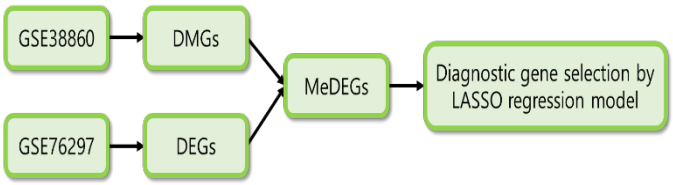


그림 1 연구 흐름도

3. 연구결과

선별된 MeDEGs 확인

DMGs와 DEGs를 확인하기 위해 GEO2R을 사용하였으며, DNA 메틸화 데이터인 GSE38860에서는 672개의 hypermethylated 유전자와 1555개의 hypomethylated 유전자를 선별하였고 RNA-seq 데이터인 GSE76297에서는 122개의 up-regulated 유전자와 431개의 down-regulated 유전자를 선별하였다. 후에 공통된 유전자를 찾아 hypermethylation & down-regulation 유전자와 hypomethylation & up-regulation 유전자로 결합하였고 각각 70개와 28개, 총 98개의 MeDEGs를 선별하였다 (그림 2).

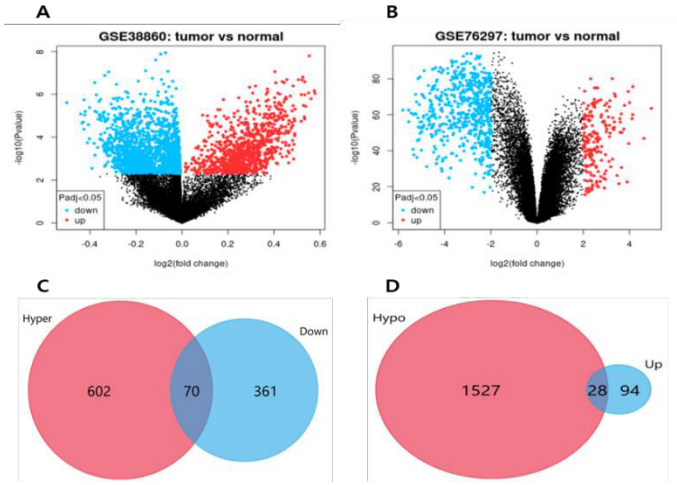


그림 2 선별된 98개의 MeDEGs. (A) DMG의 volcano plot (B) DEG의 volcano plot (C) 70개의 Hypermethylation & down-regulation 유전자 (D) 28개의 Hypomethylation & up-regulation 유전자

선별된 MeDEGs의 Functional enrichment 분석

선별된 98개의 MeDEGs의 GO 및 KEGG pathway 분석 결과는 그림 2에서 보는 것과 같다. Shiny 0.77 온라인 분석 도구를 이용하여 분석 후 bubble plot으로 표현하였다. 98개의 MeDEGs는 각각 Biological process 면에서 주로 'Protein-lipid complex remodeling'로, cellular component 면에서 'High-density lipoprotein particle'로, molecular biological function 면에서 'Arachidonic epoxygenase activity'로, KEGG pathway 면에서 'Ubiquinone and other terpenoid-quinone biosynthesis'로 농축되어 있는 것을 확인하였다.

LASSO regression 모델을 통한 특이적 진단 유전자 선별

총 98개의 MeDEGs에서 유의미한 유전자를 선별하기 위해 LASSO regression model 분석을 실행하였다 (그림 3). 다음으로 최적의 람다 (λ)값을 확인하기 위해 cross-validation을 사용하였으며 (그림 4), 최적의 람다 값(λ=0.00034)을 통해 7개의 non-zero coefficient을 갖는 유전자(ABCB11, LIPC, SLC22A7, GPLD1, MASP2, CD44, RASSF6)을 선별할 수 있었다.

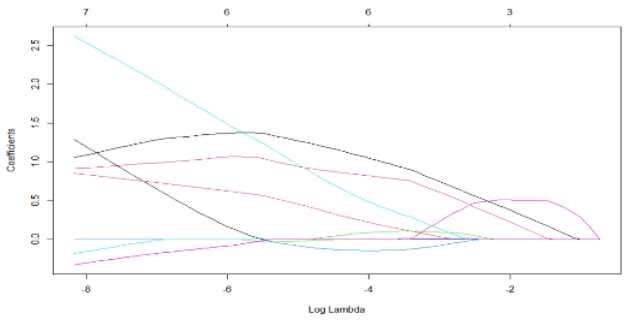


그림 3 LASSO regression model을 통한 특이적 유전자 선별

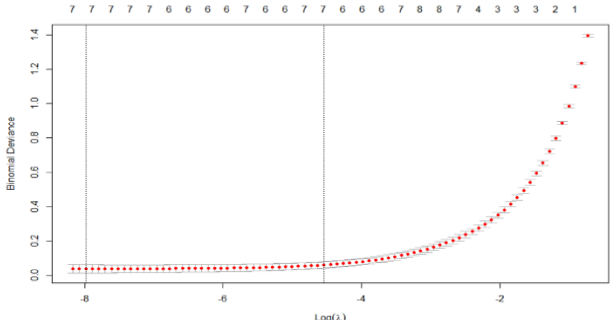


그림 4 LASSO regression model의 coefficient profile plot

3. 참고 문헌

[1] Sumera R. Gregory J. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. 2013; 145(6): 1215-1229.

[2] Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. J Hepatol. (2002) 37:806–13.

[3] Jasek K, Kubatka P, Samec M, et al. DNA methylation status in cancer disease: modulations by plant-derived natural compounds and dietary interventions. Biomolecules. 2019;9(7):289.

[4] Tong Y, Song Y, Deng S. Combined analysis and validation for DNA methylation and gene expression profiles associated with prostate cancer. Cancer Cell Int. 2019;19:50.

[5] Zhang, C., Zhang, B., Meng, D. et al. Comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression profiles in cholangiocarcinoma. Cancer Cell Int 19, 352 (2019).

P-114

동적특징 기반 내피세포 그룹화 기법

함석훈[1*], 강민우[1], 민찬홍[1], 정호윤[2], 신현정[1†]

한국과학기술원 기계공학과[1], 경북대학교 의과대학 성형외과학교실[2]

Dynamic Feature-based Categorization of Endothelial Cell

S. H. Ham[1*], M. W. Kang[1], C. H. Min[1], H. Y. Chung[2] and J. H. Shin [1†]

1 Dept. of Mechanical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Republic of Korea

2 Dept. of Plastic and Reconstructive Surgery, Kyungpook National University School of Medicine, Republic of Korea

† Corresponding author, j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

Cell heterogeneity is a ubiquitous feature in biological systems, arising from the presence of distinct cell phenotypes at different levels of organization ranging from single cells to tissues and organs. Cell phenotypes are biophysical characteristics that encompass genetic makeup, morphology, behavior, and functionality. Heterogeneity in cellular phenotypes is prevalent in many diseases, including vascular abnormality. Therefore, comprehending cell phenotype heterogeneity is vital to developing effective treatments. In this study, we propose a dynamic feature-based approach to categorize heterogeneous cell phenotypes that capture time-variability while taking the number of division cycles. This approach enables the categorization of cell phenotypes into subgroups based on physiological condition, allowing us to infer the physiological state of each phenotype. We demonstrated the applicability of our approach by classifying endothelial cells' angiogenic potential.

1. 연구 배경

세포 이질성(Heterogeneity)은 단일 세포에서 조직 및 장기에 이르기까지 모든 수준의 생물학적 시스템에서 관찰되는 특징이다. 세포 표현형(Phenotype)은 유전자발현, 세포형태, 세포거동(Behavior), 그리고 세포기능(Functionality) 등을 포함한 다양한 특징들로 구분되는 생물물리학적 특성이며, 생물학적 시스템 내 다양한 세포 표현형이 존재함으로써 세포 이질성이 관찰된다. 이질적인 세포의 표현형은 제 각기 다른 기능을 통해 다양한 생명활동에 참여하는데, 그 영향이 매우 복잡하여 차세대 정밀진단 및 치료의 개발을 위해 세포 표현형 이질성에 대한 연구가 필요한 실정이다. 따라서 다양한 생물학적 시스템 내 이질적인 세포 표현형을 분류하기 위한 일반적이고 정량적인 접근법이 필요하다.

세포 표현형의 기능은 세포의 동적 거동으로부터 영향을 받는다. 세포분열과 세포이동 (Migration)은 대표적인 세포의 동적 거동으로, 혈관신생 (Angiogenesis)에 특히 중요하게 관여한다고 알려져 있다. 혈관신생은 상처 치유, 암 치료, 동정맥 기형 발달과 같은 다양한 생명활동에 관여하는 중요한 특징으로, 그 중요성은 의학 및 생명과학 분야에 널리 알려져있다. 이러한 혈관신생에 대한 특징을 파악하기 위해서 세포 분열 및 이동을 포함한 세포의 동적특징들을 반드시 파악해야 한다.

우리는 동적특징(Dynamic features)을 기반으로 이질적인 세포 표현형을 분류하는 일반적인 접근 방식을 제안한다. 현재까지 보고된 이미지 기반의 세포 표현형 분류 기법들은 대부분 세포의 정적 특성을 기반하며, 시계열 데이터를 다루는 분류기법의 경우 분열하는 세포를 분석에서 인위적으로 제외시켜 분석 모집단 특성이 제한되기도 한다[1,2]. 또한 본 연구에서 제안한 분류 기법은 선행연구들이 포착하지 못한 시계열 데이터의 시간 변동성을 반영하는 대표특성들을 정의하고, 이를 사용하여 이질적인 세포 표현형을 분류했다. 시간 변동성 특징들을 사용하여 선행 연구들이 보이지 못한 세포 표현형의 동적특징들을 가시화하고 설명하는 데에 성공했다. 또한 분류한 세포 표현형들을 혈관신생(Angiogenic)특성과 같은 세포의 생리학적 특성을 기준으로 그룹화 (Categorization)함으로써, 각 세포 표현형의 생리학적 상태를 유추할 수 있는 분류기법을 구축했다.

본 연구에서 제시한 분류기법을 시연(Demonstrate)하기 위해 표현형 분류 대상으로 내피세포를 선정했다. 해당 과정을 통해 동적특징을 기반으로 내피세포의 표현형을 분류한 후, 각 표현형들의 혈관신생특성 상태를 파악하여 내피세포의 혈관신생 표현형 분류 과정을 보였다.

2.연구 방법 및 결과

1) 세포 마스크의 인스턴스 세그멘테이션

시계열 이미지에 기록된 세포의 동적특징을 분석하기 위해 위상차 현미경을 통해 2일간 30분마다 세포 이미지를 획득했다. Cellpose (Stringer C et al., 2021)는 세포간 접합 경계를 예측하는 데에 우수한 성능 가진 심층신경망 (Deep neural network)으로, 해당 모델을 추가 학습 (Fine tuning)하여 시계열 이미지 내 분열하는 세포에 대해서도 성공적으로 개별 세포 마스크 제작을 수행했다.

2) 분열가계 내 선형시퀀스 마스크 데이터 획득

세포 분열 후 나타난 낭세포(Daughter cell)는 모세포로부터 계층적 표지(Hierarchical labeling)가 되어야 세포의 분열가계(Doubling lineage)의 동적 특성 분석이 가능하다. 낭세포의 계층적 표지 방법은 Jaqaman et al.(2008)에서 설명된 단일 세포 추적 방법을 기반으로, 모세포-낭세포 가계를 표지하는 코드를 개발했다. 분열가계를 따라 모세포부터 낭세포까지의 선형시퀀스 마스크 데이터를 만들고, 이를 동적 특징 추출 대상으로 사용했다.

3) 동적특징의 주성분 분석 및 비지도 군집화

동적특징은 형태학적 변화 특징 및 이동 특징을 지칭하는 특징이다. 선행연구를 참고하여 선정한 52개의 형태학적 특징들의 시계열 데이터에서 13개의 시간 변동성을 대표하는 변수들을 추출해 총 636개의 형태학적 변화 특징들을 추출했다. Correlation & Communalities 분석을 통해 636개의 형태학적 변화 특징을 123개로 줄였고,

50개의 이동특징과 함께 주성분 분석(PCA, Principal Component Analysis)을 수행했다. 주성분 공간에서 분열가계 내 선형시퀀스 모집단에 대해 비지도 학습 중 하나인 K-평균 군집화를 실시하여 이질적인 내피세포 표현형을 6개의 표현형(군집)으로 분류했다.

4) 표현형들의 혈관신생 상태 조사

동적특징을 기반으로 분류된 내피세포 표현형들의 혈관신생특성 상태를 조사하기 위해서 혈관신생특성 상태를 기술하는 정량적 지표가 필요하다. 혈관신생특성은 세포의 분열, 그리고 세포이동(Migration)과 깊게 연관돼 있다고 잘 알려져 있다. 이를 기반으로 분열가계 내 선형시퀀스의 혈관신생특성 상태를 2차원 공간의 점으로 표현했는데, 첫번째 차원은 세포분열 횟수에 따라 Doubling_no, Doubling 1, Doubling 2, Doubling 3, Doubling 4, 두번째 차원은 평균이동속력에 따라 low_speed, middle_speed, high_speed로 각 차원에 해당하는 상태를 표지했다. 이후 동적특징을 기반으로 분류된 각 내피세포 표현형들에 대해 분열가계 내 선형시퀀스들의 혈관신생특성 상태 분포를 조사했다.

5) 혈관신생 상태 분포에 따른 표현형의 그룹화

내피세포 표현형들의 혈관신생특성 상태 분포는 5개의 세포분열관련 상태와 3개의 세포이동관련 상태의 조합으로 이루어진 15개의 혈관신생특성 상태 차원에 매핑(Mapping)된다. 내피세포 표현형들 간의 15차원의 유클리드 거리를 기반으로 계층적 군집화(Hierarchical clustering)을 수행하여 6개의 내피세포 표현형을 3개의 소그룹으로 그룹화(Categorization) 했다. 이후, 세포분열 횟수가 높을수록, 그리고 평균세포이동속력이 높을수록 혈관신생특성이 증가한다는 가정을 통해 3개의 소그룹을 고-혈관신생 표현형, 중간-혈관신생 표현형 저-혈관싱샌 표현형으로 명명했다.

3. 논의

본 연구에서 제안한 동적특징 기반의 세포 표현형 분류 기법은 형태학적 특징의 시간 변동성과 세포 분열에 의한 효과들을 고려함으로써, 이전 기법들보다 더 다양한 상태의 이질적인 세포 표현형을 분류할 수 있다. 생리학적 상태에 따라 그룹화된 세포 표현형들의 동적 특징들을 참고하면 환자세포의 생리학적 상태를 조사할 수 있고 환자의 질병 진단 및 치료에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

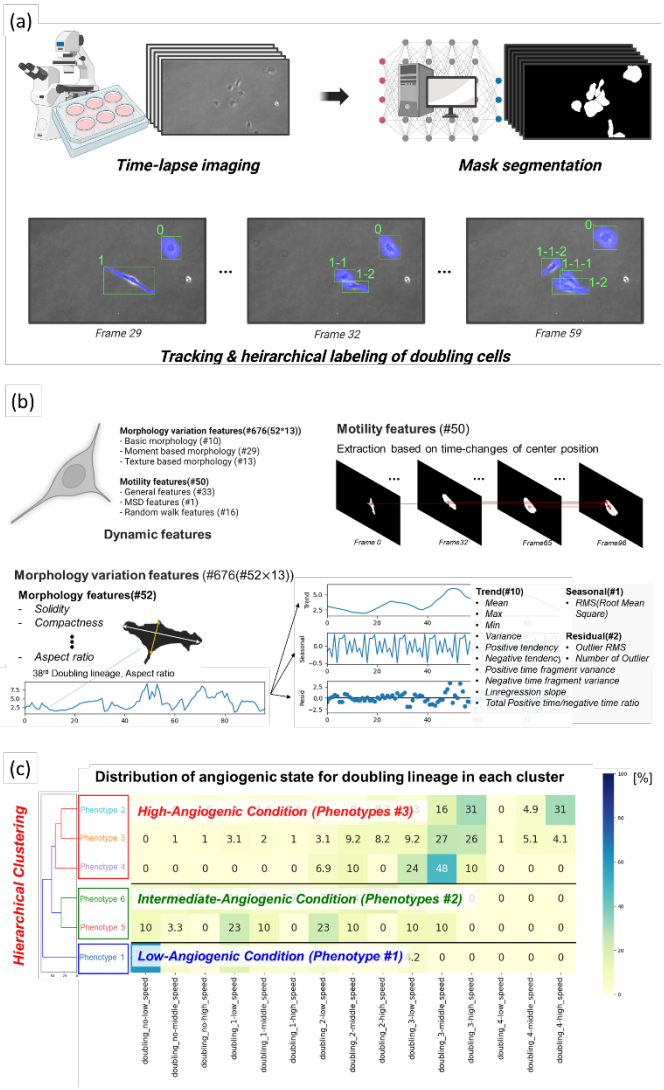


그림 1. 동적특징 및 생리학적 상태 기반의 세포 표현형 분류 및 그룹화 기법. **(a)** 시계열 데이터 획득 및 세포 마스크의 인스턴스 세그멘테이션 및 분열가계 추적. **(b)** 동적 특징(형태학적 변화 특징 및 이동 특징) 추출. **(c)** 내피세포의 혈관신생 상태 분포에 따른 표현형 그룹화 결과.

4. Acknowledgements

본 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2021R1A2C300840813)

5.참고 문헌

[1] Wu, Zhenqin et al. “DynaMorph: self-supervised learning of morphodynamic states of live cells.” *Molecular biology of the cell* vol. 33,6, 2022

[2] Wu, Pei-Hsun et al. “Single-cell morphology encodes metastatic potential.” *Science advances* vol. 6,4 eaaw6938. 22 Jan. 2020

P-115

UWB 레이더를 이용한 CNN-LSTM 모델 기반 비접촉식 수면 단계 분류

고가연[1†], 윤지영[1†], 김수진[1], 윤수지[1], 전영현[1], 안재원[2], 최상호[1,2*]

[1]광운대학교 컴퓨터정보공학부 , [2]광운대학교 컴퓨터공학과

Non-contact sleep stage classification based on CNN–LSTM model using UWB radar

Gayeon Koh[1], Sujin Kim[1], Suji Yun[1], Jeeyoung Yun[1], Younghyun Jeon[1], Jaewon An[2], Sang Ho Choi[1,2*]

[1]School of Computer and Information Engineering, Kwangwoon University, Korea

[2]Department of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea

[*]shchoi@kw.ac.kr

Abstract

In this study, we propose a Convolution Neural Network (CNN)–Long Short-Term Memory (LSTM) model that classifies sleep stages using ultra-wideband (UWB) radar and Continuous Wavelet Transform (CWT). Recently, as the number of people suffering from sleep disorders such as insomnia is increasing, the need for a sleep monitoring technology to improve sleep quality is increasing. Polysomnography (PSG), a sleep monitoring test performed in hospitals, requires contact with the sensor, which reduces the accuracy of sleep monitoring. Therefore, to solve these problems, UWB radar technology that can collect human biometric data with a non-contact sensor was utilized. 65 healthy subjects (30.0 ± 8.6 years old) were subjected to nighttime PSG and IR-UWB radar measurements, and the data were used for the study. Data measured by UWB radar was converted into CWT image to reduce data loss. CWT image data was trained by combining a CNN model for image classification and a LSTM model for representing temporal information of signals. The deep learning model developed in this study can be automatically classified into four sleep stages: wake, N1+N2, N3, and REM, and showed high accuracy.

1. 연구 배경

수면의 질은 다음 날의 활동에서의 집중력과 사고력뿐만 아니라 주의력까지 영향을 미치며 일상생활과 밀접한 관련이 있다. 수면 장애가 장기화되면 신경질적인 성격 변화, 우울증, 기억력 및 집중력 감퇴 등 신경계의 기능저하가 나타나며 비만, 당뇨병 등 질병의 위험도 증가한다.

병원에서 진행하는 수면다원검사는 (polysomnography, PSG) 높은 검사비용과 병원 방문에 소요되는 시간을 감수해야 한다. 보건의료 비용을 절감하기 위해 다양한 스마트 기기를 통한 홈 헬스케어 방법이 제시되고 있다. 그 중 하나인 스마트워치는 착용자가 잠에 들었는지, 깨어 있는지를 인식하기 위해 가속계를 사용해서 움직임을 측정하고 광용적맥파로 심박수를 측정하여 수면단계를 분석한다. 하지만 지속적으로 착용하고 있어야 하기 때문에 수면에 불편함을 줄 수 있으며 장기간 사용하기에는 어려움이 있다. 이러한 단점이 있기 때문에, 비접촉식으로 생체 정보를 측정할 수 있는 레이더 기반 연구들이 이루어지고 있다.

IR-UWB 레이더는 다른 통신 기술의 간섭을 받지 않고 단거리에서의 고속 통신이 가능하다는 특징이 있다 [1]. 따라서 본 연구에서는 수면 중 사용자가 기기와 접촉할 필요가 없는 UWB 레이더를 기반으로 생체 신호를 측정하고, 전처리한 데이터를 사용하여 수면 단계를 분류하였다.

최근 연구에서의 long short-term memory (LSTM) networks, recurrent neural networks (RNNs)와 같은 딥러닝 모델 연구들은 측정한 데이터의 feature를 추출하여 훈련 데이터로 사용했기 때문에 feature 추출 과정에서 데이터의 손실이 존재하는 한계를 가진다 [2].

본 연구에서는 비접촉식 레이더 시스템으로부터 측정된 신호로부터 파라미터 추출 없이 자동 수면단계 분류를 할 수 있는 CNN–LSTM 모델을 개발하고 추정 성능을 살펴본다.

2. 연구 방법

연속 웨이블릿 변환(Continuous Wavelet Transform: CWT)은 x축은 시간, y축은 스케일 지표인 2D 이미지 형태로 결과를 나타낼 수 있으며, 스케일을 웨이블릿의 중심주파수로 변환해 y축을 주파수 값으로 나타낼 수 있다. 해당 기법을 사용해 feature를 추출하지 않고 데이터를 이미지로 변환하여 훈련 및 검증 데이터로 사용하였다. 약 7시간 길이의 수면 데이터를 사용하므로 CWT 변환할 때, 시간은 약 30초 간격으로, 주파수는 0-3Hz로 분할하였다. CWT 이미지화는 아래 수식 (1)을 이용해 구현하였다.

$$T(a,b) = \frac{1}{\sqrt{a}}\int_{-\infty}^{\infty} x(t)\psi^* \frac{t-b}{a} dt \qquad (1)$$

연구에서 구현한 CNN-2D 모델은 컨볼루션 계층 구조를 가지며, activation function은 ReLu이다. Padding 및 2×2의 Max Pooling을 가진 세 개의 컨볼루션 계층으로 구성되어 있다.

CNN-2D에서 UWB 레이더 신호의 시간 정보를 나타내기 위해 LSTM을 결합하였다. 해당 모델은 LSTM과 Fully Connected(FC) 레이어의 조합을 사용하며, Max Pooling이 있는 컨볼루션 계층 3개를 가진다. Activation function으로는 ReLU를 사용했다. LSTM 계층의 경우, 하이퍼볼릭 탄젠트 함수에 의해 활성화가 진행된다.

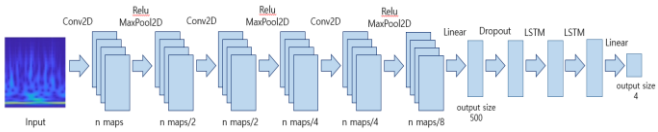


그림 1. CNN-2D + LSTM 모델의 구조

3. 연구 결과

본 연구에서는 Pytorch를 사용하여 CNN-2D+LSTM 딥러닝 모델을 구축하였고, UWB radar로 측정한 수면 데이터를 CWT 이미지로 변환한 데이터를 입력으로 사용하여 수면 단계를 분류하였다. overfitting을 방지하기 위해 k-fold cross validation을 사용하였고, 31명의 피실험자 중 28명의 데이터를 train과 validation으로 사용하였으며, 나머지 3명의 데이터를 test로 사용하였다.

전체적인 모델의 성능을 나타내는 지표로는 정확도(accuracy)와 테스트 손실(test loss)이 사용되었다. 해당 모델의 전체 정확도는 59.453%이며, 테스트 손실은 0.090이다.

또한, 각각의 수면 단계별로 정확도를 살펴보면, N1+N2 단계는 76.904%, N3 단계는 10.938%, 깨어 있는(wake) 단계는 45.082%, REM 단계는 34.483%이다. N1+N2 단계의 데이터가 다른 수면 단계들에 비해서 약 10배 이상 많았기 때문에 class imbalance 문제가 발생하였다. 따라서, 가중치(weight)를 조절하여 해결하였으며, 수면 단계별로 0.2, 1.6, 0.2, 1.0의 가중치를 부여하였다. 아래의 그림 2(a), (b)는 epoch별로 train dataset과 validation dataset의 손실(loss)과 정확도(accuracy)을 나타내고 있는 그래프이다.

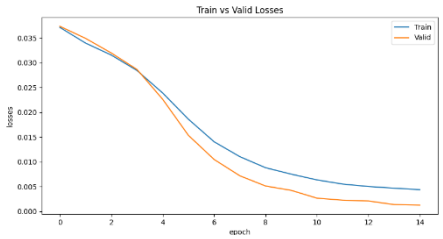


그림 2(a). Train vs Validation losses

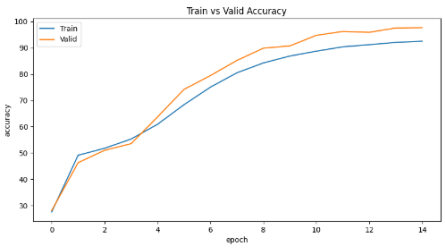


그림 2(b). Train vs Validation accuracy

손실 함수로는 다중 분류를 위해 CrossEntropyLoss 함수를 사용했고 최적화 함수로는 Adam optimizer를 사용하였으며, learning rate은 0.0001, batch 크기는 32, epoch 수는 15로 설정하여 학습을 진행했다.

이러한 설정을 바탕으로 해당 모델이 수면 단계 분류에 대해 상대적으로 좋은 성능을 보이지만, 특히 N3 단계에 대해서는 개선이 필요함을 알 수 있었다. 이를 통해 UWB radar로 측정한 수면 데이터를 CWT 이미지로 변환하여 분류하는 딥러닝 모델의 가능성을 제시하였다.

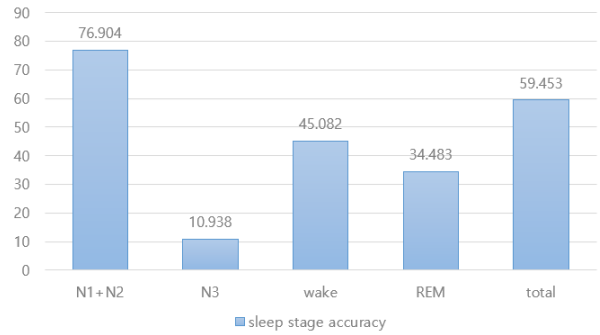


그림 3. Sleep stage별 정확도와 전체 정확도 그래프

4. Acknowledgements

이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임
(NRF-2017R1A5A1015596).

5.참고 문헌

[1] Mamady Kebe; Rida Gadhafi, Baker Mohammad, Mihai Sanduleanu, Hani Saleh, Mahmoud Al-Qutayri, “Human Vital Signs Detection Methods and Potential Using Radars: A Review”, 2020.

[2] Hyun Bin Kwon, Sang Ho Choi, Dongseok Lee, Dongyeon Son, Heenam Yoon, Mi Hyun Lee, Yu Jin Lee, and Kwang Suk Park, “Attention-Based LSTM for Non-Contact Sleep Stage Classification Using IR-UWB Radar”, IEEE Journal of Biomedical and Health informatics, vol. 25, no. 10, 2021.

[3] T. Kondo, T. Uhlig, P. Pemberton, and P. D. Sly, “Laser monitoring of chest wall displacement,” Eur. Respir. J., vol. 10, no. 8, pp. 1865–1869, 1997.

[4] H. Yoon et al., “Sleep-dependent directional coupling of cardiorespiratory system in patients with obstructive sleep apnea,” IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 65, no. 12, pp. 2847–2854, 2018.

[5] A. M. Reiter, G. D. Roach, C. Sargent, and L. Lack, “Finger twitches are more frequent in REM sleep than in non-REM sleep,” Nature Sci. Sleep, vol. 12, pp. 49–56, 2020.

P-116

설명가능한 인공지능을 활용한 두피모발질환 진단 소프트웨어 개발

하창진[1], 고태식[2*]

[1]전북대학교 소프트웨어공학과

[2]전북대학교 바이오메디컬공학부

Development of eXplainable AI-based scalp inspection software

Chang Jin Ha[1], Taesik Go[2*]

[1]Department of Software Engineering, Jeonbuk National University, Korea

[2]Division of Biomedical 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 for the treatment. 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 eXplainable Artificial Intelligence(XAI). Three deep learning architectures were tested. As a result, ViT model can successfully detect six common scalp problems and each severity. In addition, developed Scalp Checker software provides a attention 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 모발 질환 문제를 겪고 있다고 한다[1]. 유전, 불규칙한 생활습관, 영향 불균형, 스트레스, 외부 환경 오염 등은 비듬, 모낭염, 지루성 두피염, 탈모와 같은 두피 모발 질환을 일으키는 중요 요인이다. 이러한 두피 질환이 장기간 지속되는 경우, 두피가 세균에 노출되기 쉽고, 염증성 및 감염성 질환이 동반되어 심각한 탈모로 이어질 가능성이 높기 때문에 다양한 두피 질환을 조기에 진단하고, 이에 맞는 치료와 관리를 받는 것이 매우 중요하다.

두피 상태를 진단하는 가장 일반적인 방법은 피부과 방문을 통한 육안 검사이다. 이러한 수동 검사 기법은 기관 방문을 위한 시간 소모와 의사의 숙련도와 주관에 따라 진단 결과가 바뀔 우려가 있다. 이에 따라, 두피 및 모발 상태를 파악할 수 있는 다양한 연구들이 진행되었다. 스마트폰, 이와 호환되는 현미경, 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]. 하지만, 기존의 소개된 연구에서는 단순한 질의와 응답을 통해 두피 상태를 유추하거나 영상 내 어느 부분이 문제가 있는지와 같은 판단 근거 없이 최종 두피 상태에 대한 분석 결과만을 환자에게 제공한다는 문제점이 있다.

따라서, 본 연구에서는 공유 두피 영상 데이터와 설명가능한 인공지능 기법을 활용하여 자동 두피 상태 진단 모델과 이에 기반한 소프트웨어를 개발하였다. 이를 위해 다양한 인공지능 구조를 기반으로 6가지 유형별 모낭사이홍반, 모낭홍반농포, 미세각질, 비듬, 탈모, 피지과다에 대한 다중 분류모델을 구축하여 정확도를 비교하고, 가장 높은 진단 정확도를 보인 ViT 모델을 기반으로 Attention rollout 기법을 적용하여 사용자가 질환의 심각도(level)와 함께 두피 영상 내 어떤 부위가 문제가 되는지 확인할 수 있는 소프트웨어를 개발하였다.

2. 연구 방법

가. 두피 공유 데이터

학습에 사용된 공유 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 데이터로 총 213,011개의 영상으로 구성되어 있다. 하지만 데이터의 불균형이 존재하여 영상의 회전, 수평방향이동, 수직방향이동, 수평방향 뒤집기, 수직방향 뒤집기, 빈 공간 채우기 방식을 통해 데이터 증강을 수행하였다. 증강된 데이터는 학습 데이터(Training data), 검증 데이터(Validation data), 평가 데이터(Test data)를 각각 6:2:2의 비율로 나누어서 모델을 구축하고 평가하였다.

나. 딥러닝 구조와 환경

정확도 높은 분류 모델을 구축하기 위하여 ResNet[4], EfficientNet[5] 기반의 CNN 모델과 ViT 모델[6]을 활용하여 6가지 두피 상태(모낭사이홍반, 모낭홍반농포, 미세각질, 비듬, 탈모, 피지과다)를 4가지의 중증도[level0, level1, level2, level3]로 다중 분류하는 진단 모델을 구축하고 정확도를 비교하였다. 학습 및 검증을 위한 주요 하드웨어 환경은 Geforce RTX 3090Ti GPU, AMD Ryzen 9 5950X CPU, 128GB RAM이며, Tensorflow를 활용하여 본 연구에서 제안한 모델을 종단 간 학습으로 구현하였다. 모델 최적화 알고리즘은 Adam, 손실 함수는 이진 교차 엔트로피(binary cross entropy)을 사용하였다.

다. 소프트웨어 개발 환경

앞서 개발한 분류 모델을 기반으로 사용자가 쉽게 두피 상태를 쉽게 파악할 수 있도록 GUI 프로그램을 개발하였다. 'Scalp Checker.exe' 실행파일을 제작하기 위하여 C#과 Windows Presentation Framework를 활용하여 Front-end 수준의 Scalp Checker를 개발하였고, Python을 활용하여 Back-end 수준의 Scalp Checker API를 개발하였다.

3. 연구 결과

그림 1은 여러가지 인공지능 모델을 활용하여 두피 유형별 분류 및 진단 정확도를 비교한 그래프이다. ResNet50, EfficientNetB6, ViT 영상 분류 모델을 비교한 결과, ViT 모델이 모낭사이홍반, 피지과다, 탈모, 비듬, 미세각질, 모낭홍반농포의 심각도에 따른 다중 분류 진단 정확도가 가장 높았으며, 각각 81%, 69%, 82%, 77%, 77%, 82%로 나타났다. 이는 ResNet50 모델과 비교하였을 때 적게는 1%, 많게는 11%까지 성능개선이 이루어진 것이다. 또한, 해당 질환의 이상 진단 정확도는 각각 98%, 98%, 98%, 97%, 97%, 99%로 최대 3% 정확도가 향상되는 결과를 보였다.

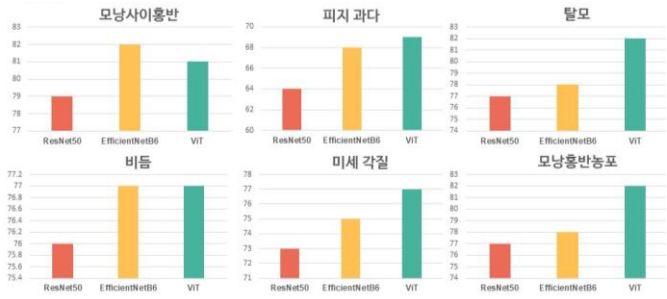


그림 1. 인공지능 구조에 따른 진단 정확도 비교

또한, ViT 인공지능 모델이 영상 내 어느 위치에 집중하여 판단하는지 시각화하기 위해 XAI 기법 중 하나인 Attention rollout 기법[7]을 적용하여 Attention heatmap을 제작하였다(그림 2). 이를 통해, 구축된 인공지능 모델이 해당 질환을 진단하기 위한 합리적인 판단임을 시각적으로 확인할 수 있었으며, 의심되는 부위를 사용자에게 제공하는 정보로써 활용하였다.

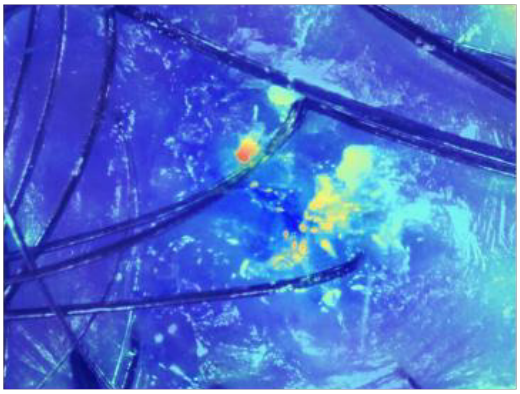


그림 2. XAI 기법을 활용한 영상 내 이상부위 표지

구축된 AI 모델을 기반으로 'Scalp Checker.exe' 소프트웨어를 제작하였다. 개발한 프로그램은 크게 사용자의 검사 기록과 추세를 확인할 수 있는 Dashboard, 검사를 수행하는 Inspection, 일자별 검사기록을 확인하는 History 총 3가지 탭으로 구성되어있다 (그림 3). 본 프로그램을 사용하여 획득한 하나의 영상 데이터를 분석하는 데 약 40초(GPU), 약 60초(CPU) 정도 소요되었다.

본 연구에서는 현대인의 두피질환 심각성이 대두되고 두피 관리에 대한 관심이 증대됨에 따라 설명 가능한 인공지능을 활용하여 두피 모발 질환 진단 소프트웨어를 고안하였다. 이를 통해, 사용자가 쉽게 두피 질환을 자가 진단하고, 조기에 치료받을 수 있을 것으로 기대된다.

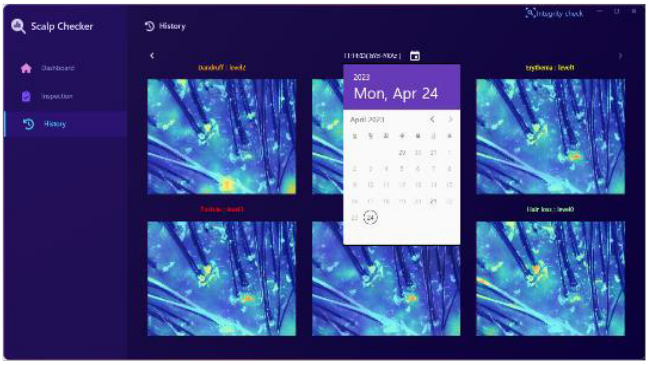


그림 3. 개발한 소프트웨어 실행 예시

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] 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

[3] 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

[4] K. He et al., "Deep residual learning for image recognition." In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, p.770-778, 2016

[5] M. Tan et al., "Efficientnet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks." In *International conference on machine learning*, p.6105-6114, 2019

[6] A. Dosovitskiy et al., "An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale." *arXiv:2010.11929*, 2020

[7] S. Abnar et al., "Quantifying attention flow in transformers." *arXiv:2005.00928*, 2020

P-117

CNN 기반의 Neuron, Astrocyte 분류 모델 개발

김채영[1], 신승태[2], 정세훈[1,3*]

인제대학교 디지털항노화헬스케어학과[1]

동아대학교 기계공학과[2]

인제대학교 의료헬스케어IT공학과[3]

Development of CNN-based neuron and astrocyte classification models

Chaeyoung Kim[1], Sungtae Shin[2], Sehoon Jeong[1,3*]

Institute for Digital Anti-aging and Healthcare, Inje University, Korea[1]

Department of Mechanical Engineering, Dong-A University, Korea[2]

Department of Healthcare Information Technology, Inje University, Korea[3]

* jeongsh@inje.ac.kr

Abstract

This study discusses how deep learning technology can be utilized in the field of brain research in the current era of the Fourth Industrial Revolution. Specifically, there is a growing need for the development of treatments and early diagnostic methods for neurodegenerative brain diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, and brain research is actively being conducted for this purpose. With the recent discovery of the active role of neural glial cells, the importance of classifying and analyzing these cells along with neurons has increased. Therefore, brain cell analysis is essential, and this study focuses on the classification of Neurons and Astrocytes to propose a method for the early diagnosis and treatment of brain diseases through CNN models.

The experimental results showed that the proposed deep learning model achieved high accuracy in both stained and optical images. According to the results of the experiments, it showed an accuracy of over 97% in stained images and over 95% in optical images. These results indicate that the proposed model can play an important role in the field of image recognition.

1. 연구 배경

인공지능 기술은 현재 4차 산업혁명 시대를 주도하는 핵심 기술 중 하나로 공공, 산업, 생활 등 사회 전반에 걸쳐 다양한 분야에서 사용되고 있으며, 특히 뇌 관련 분야에서도 많은 연구와 개발이 진행되고 있다 [1].

뇌 연구는 인간의 삶과 건강에 심각한 영향을 끼치는 여러 가지 뇌 질환의 해결에 도움을 줄 수 있다. 특히 다가오는 고령화 사회를 대비하기 위해서는 알츠하이머병 [2], 파킨슨병 [3] 등 다양한 노인성 뇌질환에 대한 치료제 및 조기진단법 개발 등이 필요한 시점이다.

뇌 질환 연구를 통해 뇌 질환 발병율을 낮추거나, 이에 대한 치료법 개발을 위한 뇌 연구의 필요성이 대두되고 있으며, 이에 따라 많은 연구와 개발이 진행되고 있다 [4].

뇌 연구를 위해서는 뇌 세포 분석이 필수적이다. 뇌 세포는 두 가지 유형으로 나눌 수 있는데, 신경 세포인 뉴런(Neuron cell)과 신경 교세포(Glia cell)이다. 신경계를 구성하는 주요 세포인 뉴런은 척수와 뇌에게 신경흥분을 전달하거나 뇌나 척수에서 내린 명령을 근육이나 선조직으로 전달하는 역할을 한다. 신경 교세포는 중추 신경계의 조직을 지지하는 세포이다. 뇌와 척수의 내부에서 신경세포에 필요한 물질을 공급하고 신경세포의 활동에 적합한 화학적 환경을 조성하는 기능을 한다 [5].

본 논문에서는 뇌 세포 가운데 신경 세포 Neuron과 신경 교세포 Astrocyte의 분류에 초점을 맞췄다. 기존의 연구들은 Astrocyte의 분석 보다는 주로 Neuron의 분석을 활발하게 진행해왔다. 신경 교세포에 비해 신경세포인 Neuron이 뇌에서 하는 역할이 뚜렷했기 때문이다. 신경 교세포는 뇌에서 대부분의 세포를 구성하지만, 최근까지 그것들은 수동적이고 보조적인 역할만 하는 것으로 믿어졌다. 하지만 최근 들어 신경 교세포의 능동적인 역할이 밝혀져 그 연구가 활발해지고 있다 [6]. 예를 들어, 신경 교세포가 뇌질환과 굉장히 밀접한 관련이 있다는 연구 결과가 있다 [7]. 즉, 신경 교세포가 신경세포를 능동적으로 조절하고, 뇌질환의 주요 원인이 될 수도 있다는 것이다. 이를 기반으로 신경 교세포와 신경 세포의 분류 및 분석의 중요성이 커지고 있으며, 우리는 Neuron과 Astrocyte의 분류에 딥 러닝을 적용하였다.

본 논문에서는 딥 러닝을 사용하여 세포를 분류할 수 있는 신경망 모델을 연구하였다. 세포 분석에 딥 러닝을 적용한 연구는 이미 많이 개발되어오고 있지만 대부분 염색 이미지를 사용한다 [8]. 하지만 세포를 염색하는 것에는 비용과 화학 약품 사용 등에 대한 문제가 있을 뿐만 아니라 세포의 생물학적 특성에 따라 다양하게 적용되는 염색 방법으로 인해 이미지의 품질과 정확성이 달라질 수 있다는 한계가 있다 [8]. 또한, 일부 세포나 조직은 염색이 어렵거나 불가능할 수 있다. 이런 한계를 해결하기 위해 본 논문에서는 염색 이미지 뿐만 아니라 광학 이미지로도 이미지 분류가 가능한 딥 러닝 플랫폼을 연구했다.

딥 러닝 플랫폼에 세포의 광학 이미지 데이터를 입력으로 넣어 훈련시킨 후 도출한 결과와 형광 염색 이미지 데이터를 입력으로 넣어 훈련시킨 후 도출한 결과를 비교하였을 때, 두 경우 모두 90% 이상의 분류 정확도를 달성하였다. 이를 통해 우리의 딥 러닝 플랫폼은 세포의 형광 염색 이미지 뿐만 아니라 광학 이미지만으로도 세포를 분류할 수 있을 것이며, 이미지 선택에 제약이 없어질 것이고 불필요한 세포 염색을 최소화할 수 있을 것으로 기대한다.

2. 연구 방법

2.1 데이터 세트 생성

딥 러닝 학습에 사용하기 위한 Neuron과 Astrocyte의 이미지 데이터 세트로는 세포 염색 이미지와 광학 이미지를

각각 생성하였다. 딥 러닝 학습에 사용된 세포의 염색 이미지 데이터는 인제대학교 백병원의 연구소로부터 얻었으며, 3D Spheroid 세포 이미지에서 Neuron과 Astrocyte의 형태가 뚜렷한 부분을 잘라내어 데이터 세트를 생성하였다. 세포의 광학 이미지는 Rat Cortical Neuron과 Astrocyte의 배양을 통해 염색 이미지와 마찬가지로 형태가 뚜렷한 부분 중심으로 잘라내어 데이터 세트를 생성하였다. 그림 1은 Neuron과 Astrocyte의 염색 이미지와 광학 이미지 데이터 세트의 각 예시를 나타낸다.

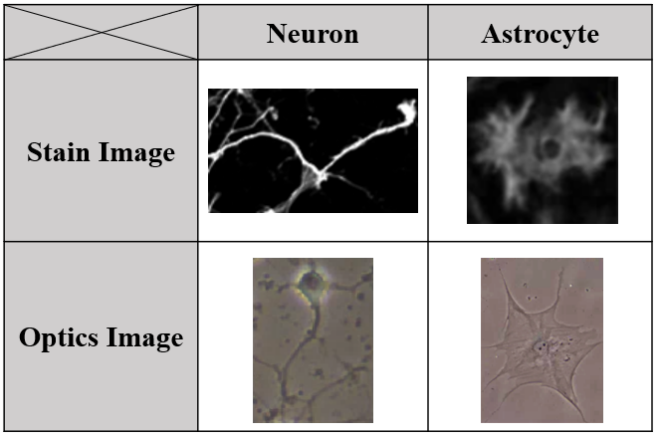


그림 1. Neuron과 Astrocyte의 염색 이미지 및 광학 이미지 예시

2.2 CNN 모델을 사용한 세포 이미지 이진 분류

본 연구에서는 Neuron과 Astrocyte의 이진 분류를 위해 5-cross validation을 수행하였다. 이를 위해 800장(Neuron 400장, Astrocyte 400장)의 염색 이미지와 780장(Neuron 390장, Astrocyte 390장)의 광학 이미지를 각각 5개의 fold로 분할하였다. 각 fold에서 4개의 fold를 학습 데이터로, 1개의 fold를 검증 데이터로 사용하여 총 5번의 실험을 수행하였으며, 이를 통해 3가지 CNN 기반의 ResNet, SqueezeNet, DenseNet 모델의 성능을 비교 분석하였다. 이때, Batch Size(32), Epoch(500), Optimizer(RMSprop), Learning Rate(1e-5)은 해당 값으로 각각 고정하였으며, 세 가지 모델을 정확도(Accuracy) 기준으로 비교 분석하였다.

모델 훈련 및 분석을 진행한 환경은 Intel(R) Xeon(R) Silver 4110 CPU @ 2.10GHz, NADIA GeForce RTX 3080, 96GB RAM이며, 파이썬은 Python(3.9), PyTorch(1.10), Pyts(0.12), Torchvision(0.11.1) 버전에서 진행하였다.

3. 연구 결과

모델 학습 결과, 3가지 CNN 기반 모델의 염색 이미지 데이터 세트를 사용한 분류 정확도와 광학 이미지 데이터 세트를 사용한 분류 정확도를 그래프로 비교하였다.

그림 2와 3은 각각 염색 이미지와 광학 이미지 데이터 세트를 사용하여 학습을 진행한 3가지 CNN 기반 모델의 결과 그래프를 나타낸다. 그림 2의 경우 염색 이미지 데이터 세트를 사용했을 때의 평균 정확도는 0.8정도이며, 광학 이미지 데이터 세트를 사용했을 때의 평균 정확도는 1.0에 다다른 것을 알 수 있다. 이를 통해 Neuron과 Astrocyte의 염색 이미지와 광학 이미지 데이터 세트 모두에서 높은 분류 정확도를 달성한다는 결과와 3가지 CNN 기반의 모델 모두 유사한 정확도를 달성한다는 사실을 확인할 수 있었다. 나아가 염색 이미지와 광학 이미지를 모두 높은 정확도로 분류할 수 있는 모델이 개발된다면 세포 분석에 있어서 굉장히 유용한 플랫폼이 될 수 있을 것이다.

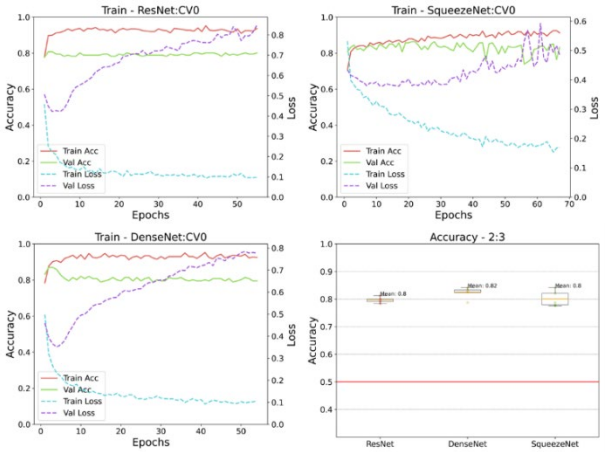


그림 2. 염색 이미지 데이터를 사용하여 학습한 3가지 CNN 모델의 결과 그래프

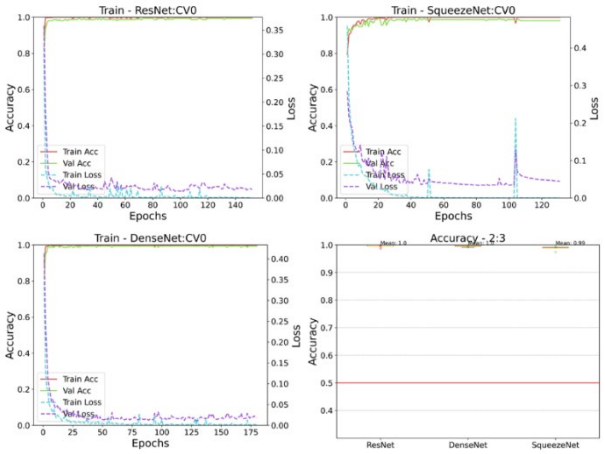


그림 3. 광학 이미지 데이터를 사용하여 학습한 3가지 CNN 모델의 결과 그래프

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MoE). (No.NRF-2021R1I1A3061265).

5. 참고 문헌

1. Min S, Lee B, Yoon S. Deep learning in bioinformatics. Briefings in bioinformatics. 2017;18(5):851-69.
2. Godyń J, Jończyk J, Panek D, Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. Pharmacological Reports. 2016;68(1):127-38.
3. Calne D. Is idiopathic parkinsonism the consequence of an event or a process? Neurology. 1994;44(1):5-.
4. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. Medical image analysis. 2017;42:60-88.
5. Fields RD, Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication. Science. 2002;298(5593):556-62.
6. Nedergaard M. Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. Science. 1994;263(5154):1768-71.
7. Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ. Astrocyte–neuron metabolic relationships: for better and for worse. Trends in neurosciences. 2011;34(2):76-87.
8. Moen E, Bannon D, Kudo T, Graf W, Covert M, Van Valen D. Deep learning for cellular image analysis. Nature methods. 2019;16(12):1233-46.

P-118

제1형 당원병 환자를 위한 딥러닝 기반 맞춤형 혈당조절 알고리즘

류지승[1], 류장훈[1], 정소연[2], 강윤구[3*], 양세정[1*]

연세대학교 원주의과대학 정밀의학 교실[1]

연세대학교 원주산학협력단[2]

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과학 교실[3]

Deep learning-based personalized blood glucose control algorithm for type 1 glycogen storage disease patients

Ji Seung Ryu[1], Jang Hoon Ru[1], Soyeon Jung[2], Yun Koo Kang[3*], Sejung Yang[1*]

Department of Precision Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea[1]

Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University, Wonju, Republic of Korea[2]

Department of Pediatrics and Adolescences, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea[3]

ryujissss@yonsei.ac.kr[1], expire201411@naver.com[1], 0331soyeon@naver.com[2],

monkeydluffy@yonsei.ac.kr[3*], syang@yonsei.ac.kr[1*]

Abstract

Glycogen Storage Disease (GSD) is a condition where the body is unable to convert stored glycogen in the liver into glucose. Patients with GSD accumulate glycogen in their liver and kidneys, which can lead to chronic liver disease and functional damage to the kidneys. Currently, treatment for GSD involves dietary restrictions based on the patient's weight. However, this approach fails to account for various individual factors. As a result, there is often a low consistency rate between the calculated amount of carbohydrates and the actual dietary needs of the patient. It becomes increasingly difficult to adjust the amount of carbohydrate requirements as the patient grows. This study proposes a deep learning algorithm that can optimize carbohydrate intake for individuals with GSD using only blood sugar data.

1. 연구 배경

당원병(Glycogen Storage Disease, GSD)은 간에 저장된 글리코겐을 포도당으로 전환하여 사용하지 못하는 질환이다 [1]. 포도당의 저장과 분해에 관련된 효소에 유전적 결함이 발생하면 질환이 발병하며, 상염색체 열성 유전 질환으로 2~4만명 당 1명 발생한다. 미국에는 약 40,000명의 환자가 추산되고 있으며, 국내에도 약 400여명의 당원병 환자가 추산된다. 당원병은 유전적 변이에 따라 20종류로 분류될 수 있으며, 이 중 1~3형 당원병이 높은 비중을 차지하고 있다.

제1형 당원병은 탄수화물의 저장 형태인 글리코겐을 포도당으로 변환시키는 효소 기능에 이상이 생긴 장애를 의미한다 [2]. 제1형 당원병 환자들은 많은 양의 글리코겐을 소모하지 못하고 간과 신장에 축적한다. 글리코겐이 축적된 간과 신장은 크기가 커지는 비대가 동반되며, 저 신장을 포함한 성장지연, 골다공증, 그리고 폐고혈압 등 다양한 합병증을 보이게 된다. 또한, 만성화된 간은 간암의 발병과 예후에 밀접한 관계가 있으며, 신장 또한 기능손상으로 이어질 수 있다 [3].

제1형 당원병은 유전자 치료제를 제외하곤 임상적으로 치료할 수 없다. 열성 유전으로 인한 희귀 질환으로 취급되기에 치료제의 개발에 오랜 시간이 걸리며, 현재 임상에는 식이요법을 통해 보존적 치료가 실시되고 있다. 보존적 치료는 전 생애에 걸쳐 탄수화물 및 당류의 섭취를 제한하고 신체가 바로 소모할 수 있는 탄수화물을 지속적으로 섭취하는 방법으로 진행된다. 탄수화물의 양은 전문의에 의해 정량화되며, 이러한 지속적인 식이요법은 혈중 젖산 농도를 조절하고 장기부전을 예방하며, 환자가 정상적인 생활과 성장을 할 수 있도록 도움을 준다 [4,5]. 하지만, 기존의 문헌에 의해 계산되는 탄수화물의 양은 환자의 몸무게에만 근거하였기 때문에, 환자의 생활 패턴을 포함한 다양한 조건을 고려하지 못하였다. 따라서, 계산된 탄수화물의 양과 전문의의 실제 소견 간 일치율은 낮았으며, 환자가 성장함에 따라 탄수화물의 정량화를 새로 고려해야 하는 번거로움이 존재한다. 또한, 상대적으로 많은 당원병 환자에 비해 관리를 위한 전문의 및 의료인력의 수는 제한적이기에 지속적인 환자의 치료와 관리에 있어 큰 어려움이 따른다.

최근에는 빅데이터와 딥러닝 학습방법을 이용한 알고리즘과 모델이 주목받고 있다. 신경망 학습을 통해 이전에는 볼 수 없었던 데이터 패턴을 찾아내며, 광범위한 데이터를 분석할 수 있는 알고리즘의 장점을 통해 다양한 분야에 적용되고 있다. 특히, 딥러닝 알고리즘은 원시 데이터에서 수동으로 전처리를 진행할 필요없이 자동으로 특징을 추출하기에 데이터의 형태에 제한받지 않는다. 이에 따라, 복잡한 대규모 의료데이터의 분류 및 식별 작업에서도 최첨단 성능을 달성하며, 의료 분야의 적용으로 점차 확대되고 있다 [6].

본 연구에서는 연세대학교 원주 세브란스 병원에서 2023년 2월부터 3월까지 축적된 혈당변화 데이터만을 사용하여 개인에게 최적화된 탄수화물의 양을 제안하는 딥러닝 알고리즘을 개발하였다. 본 연구는 환자의 지속적인 식이요법에 도움을 줄 수 있는 기대효과를 가질 수 있으며, 직접 내원하지 않더라도 개인 맞춤형 관리를 받을 수 있는 시스템을 구성하는데 기여할 수 있다.

2. 연구 방법

2-1) 전처리 및 라벨링

본 연구에서는 2023년 2월 22일부터 3월 15일까지 측정된 단일 혈당변화 데이터가 사용되었다 (IRB 번호-CR222025). 기록된 데이터는 제1형 당원병 환자의 연속혈당 모니터링을 통해 측정되었으며, 15분 단위로 혈당이 기록되었다. 데이터는 환자의 탄수화물 섭취 시간을 기준으로 독립된 구간으로 분할되었으며, 연속혈당 측정기의 오류로 인한 이상치 구간은 제외되었다. 각 데이터는 20 샘플로 구성되어 있으며, 이보다 작을 경우 0으로 패딩 되었다. 총 데이터의 평균 시간은 187.55분, 표준편차는 58.04분으로 계산되었다.

데이터의 라벨로서는 전문의에 의해 정량화된 탄수화물

양이 사용되었다. 만약, 기존에 정량화된 탄수화물의 양을 증량해야 할 필요성이 있다고 진단된 경우, 시간 당 1g의 증량이 적용되었다. 결과적으로, 총 141개의 데이터가 실험에 사용되었다.

2-2) 딥러닝 알고리즘

딥러닝 알고리즘은 제1형 당원병과 관련된 선행 연구를 참고하여 설계되었다. 이미지 분류 분야에서 사용되는 컨볼루션 레이어 기반 알고리즘 모델인 ResNet에 혈당변화 데이터를 학습할 수 있도록 레이어 수정이 적용되었다. 초기 레이어의 커널 사이즈는 1로 설정되었으며, 이후 레이어의 커널 사이즈는 3으로 설정되었다. 활성화 함수로는 렐루 함수가 사용되었다. 컨볼루션 레이어들을 통과한 후, 모델이 분류에 필요한 특징에 집중할 수 있도록 셀프 어텐션 메커니즘이 적용되었다. 이후, 32개의 입력 노드와 3개의 층으로 이루어진 다층 퍼셉트론을 통해 정제되었다. 최종적으로, 딥러닝 알고리즘은 혈당변화 데이터를 입력받아 환자가 섭취해야 할 탄수화물의 구체적인 양을 추정하도록 하였다 (그림1).

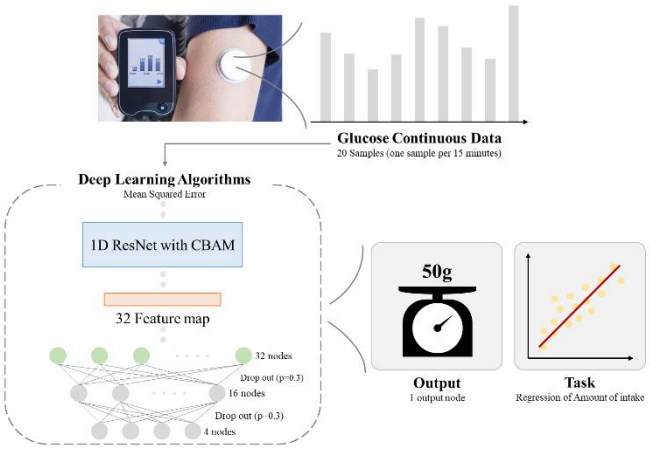


그림 1. 연구 개요

2-3) 하이퍼 파라미터

손실 함수로는 회귀 분야에서 주로 사용되는 평균 제곱 오차가 사용되었다. 초기 학습율은 0.0001, 배치 사이즈는 32로 설정되었다. 드롭 아웃은 0.3으로 설정되었으며, 아담 옵티마이저를 활용하여 1000 에폭 동안 학습이 진행되었다.

실험에 사용된 데이터의 수가 상대적으로 매우 적기에, 딥러닝 알고리즘의 학습 및 평가에는 10-겹 교차 검증이 사용되었다. 데이터셋은 113개의 학습 데이터, 14개의 검증 데이터, 14개의 평가 데이터로 분할되었으며, 모든 데이터가 활용될 수 있도록 10번 반복되었다. 학습 과정 동안 검증 데이터에서 가장 높은 성능을 달성한 상태를 불러와 평가 데이터를 통해 딥러닝 알고리즘의 최종 성능을 확인하였다. 학습을 위한 프레임워크는 Pytorch와 NVIDIA GeForce RTX 2080 Ti가 사용되었다.

3. 연구 결과

3-1) 평가 지표

평가 지표로는 딥러닝 알고리즘의 예측 값과 실재 전문의의 정량화 값 간의 잔차를 활용한 평균 제곱 오차, 예측 값과 실재 값 사이의 유사도 계산을 위한 피어슨 상관계수, 딥러닝 알고리즘의 적합도를 평가하는 결정계수, 실재 값과 예측 값 간 일치도를 평가하기 위한 급내 상관계수가 사용되었다. 정리하면, 회귀 분야에서 자주 사용되는 4개의 지표가 사용되었으며, 본 연구에서는 평균 제곱 오차가 주요 지표로 사용되었다.

3-2) 평가 성능

표1과 모든 결과에 대한 각 지표를 95% 신뢰구간에 대해서 정리한 결과를 나타낸다. 그림2는 서로 다른 관측 결과의 차이를 한 번에 나타낸다. 딥러닝 알고리즘은 평가 데이터에 대해서 평균 제곱 오차 4.73, 피어슨 상관계수 0.81, 결정계수 0.46, 급내 상관계수 0.74를 보였다.

	Lower Limit	Mean	Upper Limit
MAE	4.05	4.73	5.41
PR	0.75	0.81	0.86
R^2	0.29	0.46	0.63
ICC	0.66	0.74	0.82

표 1. 딥러닝 알고리즘 평가 성능

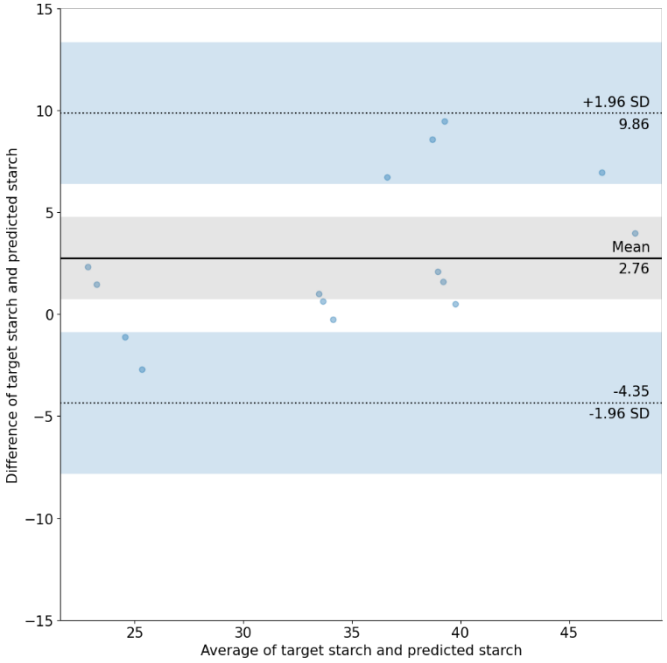


그림 2. Bland-Altman 분석

3-3) 결론

결과적으로 우리가 설계한 딥러닝 알고리즘은 환자에게 적합한 탄수화물의 양을 제안하는데 있어 평균 4~5g의 오차를 보이는 것을 확인하였다. 특히, 피어슨 상관계수 결과를 통해 알고리즘의 예측과 정량화 값 간 유사도가 일부 있음을 확인할 수 있었으며, 알고리즘의 모델링이 좋은 설명력과 일치도를 가지고 있음을 결정계수와 급내 상관계수를 통해 증명할 수 있었다.

정리하면, 본 연구를 통해 개인의 혈당변화 데이터만을 가지고, 딥러닝 알고리즘이 최적의 탄수화물의 양을 제안할 수 있음을 확인할 수 있었다. 추후 연구로는 혈당변화 데이터뿐만 아니라 환자의 성별, 나이와 같은 인구통계학 정보, 체중, 키와 같은 인체측정학 정보, 그리고 측정된 시간과 같은 시계열 정보를 딥러닝 알고리즘이 인식하고 활용할 수 있도록 연구가 진행될 예정이다.

4.참고 문헌

[1] Özen, H. (2007). Glycogen storage diseases: new perspectives. World journal of gastroenterology: WJG, 13(18), 2541.
[2] Ross, K. M., Ferrecchia, I. A., Dahlberg, K. R., Dambska, M., Ryan, P. T., & Weinstein, D. A. (2020). Dietary management of the glycogen storage diseases: evolution of treatment and ongoing controversies. Advances in Nutrition, 11(2), 439-446.
[3] Drash, A., & Field, J. (1971). The glycogen storage diseases. Disease-a-Month, 17(10), 1-40.
[4] Saban, O. S., Pode-Shakked, B., Abu-Libdeh, B., Granot, M., Barkai, G., Haberman, Y., ... & Anikster, Y. (2022). Glycogen Storage Disease type IA refractory to cornstarch: Can next generation sequencing offer a solution?. European Journal of Medical Genetics, 65(6), 104518.
[5] Dahlberg, K. R., Ferrecchia, I. A., Dambska-Williams, M., Resler, T. E., Ross, K. M., Butler, G. L., ... & Weinstein, D. A. (2020). Cornstarch requirements of the adult glycogen storage disease Ia population: A retrospective review. Journal of Inherited Metabolic Disease, 43(2), 269-278.
[6] Z. Ebrahimi, M. Loni and M. Daneshtalab et al “A review on deep learning methods for ECG arrhythmia classification” Expert Systems with Applications: X Vol 7 , 2020.

P-119

Deep learning-based design of multi-layered chiral metasurface

Semere A Asefa[1] , Dasol Lee[1*]
[1]Department of Biomedical Engineering Yonsei University, Wonju 26493, Republic of Korea;
* dasol@yonsei.ac.kr

Abstract

Metasurfaces have gained significant attention due to their ability to manipulate electromagnetic waves, which has led to various applications in biosensing, nano-imaging, and communication. Designing metasurfaces with desired electromagnetic properties can be a challenging task due to the complex geometries and materials involved. In this article, we propose a deep learning-based approach for designing multi-layered crescent chiral metasurfaces. Specifically, we utilize generative adversarial networks (GANs) to generate realistic and diverse designs of the chiral metasurfaces that exhibit desired chiroptical behaviors. The proposed method provides a fast and efficient way to design metasurfaces with desired functionalities, which can significantly reduce the design cycle time and improve the overall performance of metasurface-based devices.

1. Introduction

Metasurfaces have gained significant attention in recent years for their ability to manipulate electromagnetic waves, leading to various applications in sensing, imaging, and communication. However, designing metasurfaces with desired electromagnetic properties can be a challenging task due to the complexity of their geometries and materials. To overcome this challenge, researchers have explored various approaches such as analytical methods and numerical optimization algorithms. However, these methods often suffer from long design cycle times and can be computationally expensive.

In this context, the use of deep learning and generative adversarial networks (GANs) has emerged as a promising approach for designing metasurfaces with desired functionalities. GANs are a type of neural network that can generate realistic and diverse designs of metasurfaces, exhibiting desired anisotropic behaviors. This approach can significantly reduce the design cycle time and improve the overall performance of metasurface-based devices.

Some recent articles on deep learning design of chiral metasurfaces have been proposed for many applications. Here we utilized GANs to generate realistic and diverse designs of crescent chiral metasurfaces that exhibit desired chiroptical behaviors. The effectiveness of the proposed approach was demonstrated by designing and simulating the chiral metasurfaces that can control the polarization and phase of electromagnetic waves in NIR. Moreover, here we are utilizing the deep learning approach for a complicated multi-layer crescent chiral metasurface.

2. Methodology and results

Data collection: The first step involves collecting data to train the generative adversarial network (GAN). The dataset should include examples of chiral metasurfaces with desired functionalities, such as controlling the polarization and phase of electromagnetic waves in NIR.

Preprocessing: Once the dataset is collected, the data is preprocessed to ensure that it is in a suitable format for training the GAN. This involves converting the data into a numerical representation that can be used as input to the GAN.

GAN training: The GAN is trained using the collected dataset to learn the underlying distribution of the metasurface designs. The generator network in the GAN generates new designs of crescent chiral metasurfaces based on the learned distribution, while the discriminator network evaluates the generated designs and provides feedback to the generator network to improve the quality of the generated designs.

Design selection: The generated designs are evaluated using a set of performance metrics to select the designs that exhibit the desired functionalities. Overall, this enables the design of crescent chiral metasurfaces with desired functionalities using deep learning and GANs, which significantly reduces the design cycle time and improves the overall performance of metasurface-based devices.

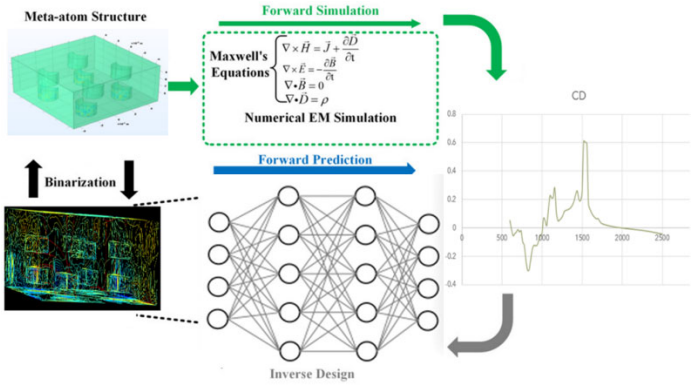


Fig. The design process of the crescent chiral metasurfaces for CD spectra, including the COMSOL Multiphysics EM simulations, forward prediction, and the inverse design based on a neural network.

The transmittance and circular dichroism response of various sample groups is analyzed, and it is observed that most of them have similar results. The differences are attributed to minor modifications that cause phase discontinuities due to resonances in the crescent chiral metasurface structure. The automatic design of the chiral metasurfaces generates completely irregular meta-atom patterns that are beyond predefined shapes, and an accurate predictor is necessary for the whole inverse design process. To improve the research, a larger dataset with more shape classes and more meta-atom structural parameters needs to be considered in the neural network. Generally our research proposes a neural network based on GAN to design multi-layer crescent chiral metasurfaces that have full phase properties in the near infrared region. Through COMSOL Multiphysics simulations, we found that the proposed method has a high mean average accuracy for four types of user-defined target circular dichroism in the frequency range of NIR. The inverse design of the crescent chiral metasurfaces for a single target input can be completed in about 4 minutes on average, and compared to conventional design methods, our method can significantly improve the design speed with good accuracy. As a result, our method has potential applications in designing chiroptical biosensors, reflect-arrays, metalenses, and different nano-applications.

3. Acknowledgements

Bio nano-photonics system laboratory(BNSL).

4. References

[1] B. Zheng and H. Zhang, "Deep Learning Based Multi-layer Metallic Metasurface Design," 2020 IEEE International Symposium on Antennas and Propagation and North American Radio Science Meeting, Montreal, QC, Canada, 2020, pp. 2049-2050, doi: 10.1109/IEEECONF35879.2020.9330056.

[2] Ghorbani, F., Beyraghi, S., Shabanpour, J. et al. Deep neural network-based automatic metasurface design with a wide frequency range. Sci Rep 11, 7102 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-86588-2.

[3] Ghorbani, F., Shabanpour, J., Beyraghi, S. et al. A deep learning approach for inverse design of the metasurface for dual-polarized waves. Appl. Phys. A 127, 869 (2021). https://doi.org/10.1007/s00339-021-05030-6.

[4] Shi, X., Qiu, T., Wang, J., Zhao, X. and Qu, S., 2020. Metasurface inverse design using machine learning approaches. Journal of Physics D: Applied Physics, 53(27), p.275105.

[5] Gu, M., & Goi, E. Holography enabled by artificial intelligence. In Holography, Diffractive Optics, and Applications X (Vol. 11551, p. 1155102). International Society for Optics and Photonics (2020).

[6] F. Ghorbani, et al. EEGsig: an open-source machine learning-based toolbox for EEG signal processing. arXiv preprint arXiv:2010.12877 (2020).

[7] M. Qu, J. Chen, J. Su, S. Gu and Z. Li, "Design of Metasurface Absorber Based on Improved Deep Learning Network," in IEEE Transactions on Magnetics, vol. 59, no. 5, pp. 1-6, May 2023, Art no. 2500106, doi: 10.1109/TMAG.2023.3257409.

Improving Generalization Performance of Emission Image Denoising Neural Networks with a Score-based Method

Sangjin Bae[1,2,3], Jae Sung Lee[1,2,3,4]
[1]Interdisciplinary Program in Bioengineering, College of Engineering, Seoul National Graduate School, Seoul, Korea
[2]Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National Graduate School, Seoul, Korea
[3]Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea
[4]Brightonix Imaging, Seoul, Korea
*jaes@snu.ac.kr

Abstract

Reducing radiation exposure or scan duration while not compromising image quality is important for nuclear medicine. Deep learning-based denoising methods are a popular solution, but they may not work well for images with different count levels than those used during training. In this study, we tested a bone scan denoising neural network (NN) using a score-based approach that improves the generalization performance of the network for different dose levels. The NN was trained using a U-Net-based architecture to generate full-dose images from low-dose images by estimating the residual. The dataset used consisted of 99mTc-MDP and 99mTc-DPD bone scans of 1,200 patients, and images with 10%, 20%, and 40% dose levels were used for training. The study found that estimating denoised images iteratively with varying step sizes without modifying parameters (ODE-Net) can achieve better image quality for images with different dose levels. ODE-Net showed a higher Structural Similarity Index (SSIM) for all dose levels compared to U-Net, while U-Net had a slightly higher Peak Signal-to-Noise Ratio (PSNR) for matched dose levels and lower PSNR for unmatched dose levels. Tuning step sizes improved the generalization performances of the NN, with comparable performance to U-Net (20%) for low-dose images (≤10%). ODE-Nets showed better results for unmatched dose levels compared to U-Net, and they can be applied to any NN already trained to denoise nuclear medicine images by simply tuning step size sequences rather than performing NN training with additional data.

1. Backgrounds

In medical image processing, acquiring images with shorter exposure time and lower radiation dose is an important issue regardless of image modality. Reducing the exposure time can shorten the waiting time for patients and prevent image quality degradation due to patients' motion. Decreasing the radiation dose is aimed at minimizing the potential harmful effects of radiation and is in line with the principle of radiation use, As Low As Reasonably Achievable (ALARA). However, even with reduced exposure time and dose, noise reduction methods are being studied to maintain the quality and accuracy of images for accurate diagnosis. Recently, deep learning-based noise reduction methods have been mainly studied and have shown faster speed and higher accuracy compared to conventional noise removal methods. However, they require a large amount of training data and a long training time. In supervised learning, models are usually trained to estimate images with dose levels used in the past from images obtained at a dose level of 1/n. In this case, the deep learning model shows excellent performance in removing noise from images at the dose level used for training data but sometimes produces suboptimal results for images with different dose levels. In this study, we aim to improve the generalization performance of the bone scan denoising deep learning model by assuming that it actually learns the gradient of the log-likelihood (score).

2.Methods

It is a well-known fact that neural networks can be treated as forcing functions of initial value problems. The score model refers to models trained to estimate the log-likelihood gradient of data (i.e. image). They are usually trained to estimate the log-likelihood gradient of images that have been degraded with independent and identically distributed (IID) Gaussian noise. Empirically, it is known that emission image denoising neural networks trained with normalized image patches using Mean Squared Error (MSE) as cost functions show good performance although the noise characteristics of emission image are not guaranteed to be IID Gaussian. Assuming that the bone scan denoising network estimates the log-likelihood of bone scan images, it is possible that the cause of the suboptimal performance of the neural network on image denoising with different dose levels is the imperfectly estimated magnitude of the log-likelihood gradient. If the cause is indeed the incorrect estimation of the amplitude of the log-likelihood gradient, the problem can be solved by denoising images with small steps multiple times, similar to an Ordinary Differential Equation (ODE) solver, rather than estimating the denoised image in one step. Thus, we investigated the effect of updating the denoised image using small step sizes multiple times with a pre-trained bone scan denoising neural network. Figure 1 illustrates the overview of the tested method.

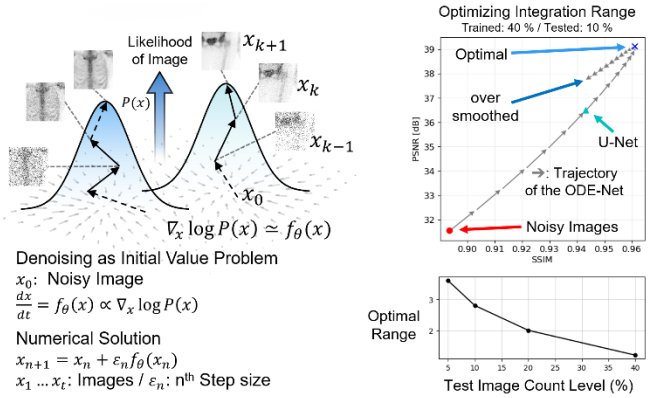


Figure 1. Illustration for the concept of gradually improving images with trained neural network $f_\theta(x)$

To avoid confusion, we refer to the denoising performed in one step as U-Net and the case where the image is updated multiple times with

small steps as ODE-Net. The structures and parameters of both models are identical.

We trained a deep-learning model in the form of a U-Net with residual connections to estimate full-dose images from low-dose images. We used the Adam optimizer for training, and the learning rate was periodically changed between 1e-3 and 1e-6 following the Cosine Annaling Warm Restart schedule. Randomly cropped 96x96 patches were used from 1024x256 bone scan images, and patches were randomly blurred. A total of 1,200 99mcTc-MDP and 99m-Tc-DPD bone scan images were used, with 900, 100, and 200 images used for training, validation, and testing purposes, respectively. Low-dose images were acquired by undersampling list-mode data, and neural networks were trained to restore 100% dose images from 10%, 20%, and 40% dose images. After training the neural network, we fixed its parameters and tested various step size schedules during the inference process. We tested fixed and changing step sizes using the validation set and selected the step size schedule that achieved the highest PSNR and SSIM (ODE-Net). While we used 10%, 20%, and 40% dose levels for training the model, we used images with dose levels ranging from 5% to 40% for testing. The Peak Signal-to-Noise Ratio (PSNR) and Structural Similarity Index (SSIM) were used as the evaluation metric.

3. Results

Following tables shows the overall results.

Table 1. SSIM (Mean, Higher is Better)

Test	U-Net	ODE	U-Net	ODE	U-Net	ODE
	10% Train		20% Train		40% Train	
5%	.9604	**.9620**	.9448	.9589	.9058	.9510
10%	.9673	**.9675**	.9640	.9666	.9431	.9611
20%	.9697	.9725	.9731	**.9735**	.9673	.9694
40%	.9722	.9812	.9754	**.9816**	.9800	.9800

Table 2. PSNR (Mean, dB, Higher is Better)

Test	U-Net	ODE	U-Net	ODE	U-Net	ODE
	10% Train		20% Train		40% Train	
5%	38.91	**39.11**	36.79	38.83	32.96	37.93
10%	**40.14**	40.00	39.39	39.81	36.50	39.13
20%	40.72	40.99	**41.07**	41.05	39.78	40.37
40%	41.21	42.53	41.74	**42.70**	42.34	42.27

ODE-Net showed higher SSIM than U-Net for all count levels. Although U-Net exhibited slightly higher PSNR than ODE-Net when the count levels of the train set and test set were the same, U-Net showed lower PSNR for images with different dose levels. The U-Net trained with a 40% dose level exhibited significantly decreased denoising performance on images with different count levels, but the denoising performance on low-dose level images could be improved by adjusting the step size. Maintaining a small step size throughout the inference process did not always have a positive effect on achieving good performance.

4. Acknowledgements

This study was conducted with the approval of the Institutional Review Board (IRB) of Seoul National University Hospital (IRB No. C-2008-043-1146).

5. Reference

[1] Song, Yang, and Stefano Ermon. "Generative modeling by estimating gradients of the data distribution." *Advances in neural information processing systems* 32 (2019).

P-121

분자구조와 항산화활성 간의 관계와 기계학습을 이용한 가상 선별

정진우[1*], 이해승[2]
부산대학교 기계공학부[1]
부산대학교 약학대학[2]

Virtual screening with machine learning and relationship between molecular structure and antioxidant activity

Jinwoo Jung[1*], Haeseung Lee[2]
[1]School of Mechanical Engineering, Pusan National University, Korea
[2]College of pharmacy, Pusan National University, Korea
*201751159@pusan.ac.kr

Abstract

Oxidative stress generated by free radicals can induce cellular damages and foster the progression of chronic diseases including fibrosis, cancer, and cardiovascular disease. Therefore, identifying new antioxidant compounds is essential as they have potential therapeutic uses. However, traditional experimental methods for assessing antioxidant activity across a wide range of compounds are laborious and expensive. To address this challenge, we applied machine learning (ML) techniques to predict the antioxidant potential of compounds based on their molecular structures. We collected data on antioxidant assays for 946 chemical compounds and their simplified molecular-input line-entry system (SMILES) from PubChem database. We built four predictive models using support vector machine (SVM), logistic regression (LR), XGBoost (XGB), and random forest (RF) algorithm by training the relationship between structural features and antioxidant activity. We evaluated the predictive performance of the models using cross-validation and achieved an average ROC of 0.91. We further applied these models to predict antioxidant activity of 41 natural substances derived from Juniperus communis, Juniperus rigida, Wikstroemia dolichantha, Wikstroemia indica, Wikstroemia ganpi, Lobelia chinensis, which were not included in the training dataset. We selected two top-scoring candidates that had not been previously associated with antioxidant activity and assessed their radical scavenging capacity using the α, α-diphenyl-β-picrylhydrazyl (DPPH) assay. Our study demonstrates the feasibility of using a computational approach as an alternative method for identifying new antioxidants.

1. 연구 배경

활성산소종은 평소에 우리 몸속에서 산화환원을 유지하는 역할을 하지만, 농도가 축적될 경우 산화적 스트레스를 발생시킬 수 있다. 산화적 스트레스는 DNA, 단백질을 비롯한 우리 몸의 여러 구성 요소에 생물학적 손상을 일으켜 다양한 질환을 야기한다. 이러한 산화적 스트레스를 해소하기 위해 여러가지 항산화물질들이 우리 몸에 존재한다[1]. 항산화제는 산화적 스트레스를 해소하는 과정에서 가장 먼저 관여하는 물질이며, 효소적 항산화제와 비효소적 항산화제로 구분된다. 효소적 항산화제로는 Super Oxide Dismutase (SOD), catalase 등이 있으며 일련의 과정을 거쳐 활성산소종을 안정한 물질로 변환시켜 제거한다. 비효소적 항산화제로는 glutathione, NADPH, vitamin C 등이 있으며 라디칼인 활성산소종을 직접 제거한다[2].

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) 이란, structure-activity relationship (SAR)을 기반으로 하는, 약물의 구조와 활성간의 관계를 정량적으로 설명하는 것을 말한다. SAR은 구조가 비슷하면 비슷한 활성을 가진다는 것을 의미한다[3]. 즉, QSAR는 화학물질의 구조와 항산화 활성간의 관계를 설명할 수 있는 수학적 모델을 만드는데 사용된다. 여러 화학물질들 중에서 생물학적 활성이나 어떤 target과의 결합 친화도의 정도에 점수를 매기는 과정을 screening이라고 하는데, 이 과정을 직접 하지 않고 가상으로 예측하는 것을 virtual screening이라고 한다. 구조 정보를 활용하는 QSAR을 이용한 virtual screening이 대표적이며 QSAR의 확장된 개념으로도 볼 수 있다[4].

DPPH assay는 화학물질의 항산화 활성을 측정하는 쉽고 간편하며 기준이 되는 실험이다. 야채나 종자류의 기름 등의 천연물질에서 추출한 물질들을 메탄올, 벤젠, 알코올 등의 유기용매에 녹여 항산화 활성 정도를 측정하는 도구로 이용한다. DPPH· 라디칼은 수용액에서 안정성을 띄고 보라색 빛을 띠는데 515~520 nm에서 최대 흡광도를 가진다. 항산화 활성을 가진 물질과 라디칼이 만나게 되면 라디칼이 환원되어 $DPPH_2$로 변환되어 노란색을 띠게 된다. 이 때 흡광도가 줄어들게 되고 줄어든 정도를 측정하여 항산화 활성 정도를 정량적으로 예측할 수 있다. 화학물질을 농도별로 흡광도 변화를 측정하여 IC50을 지표로 항산화 활성 정도를 비교한다[5].

2. 연구 방법

모델을 학습시키는데 필요한 Train data를 준비하기 위해서 Pubchem을 database로 사용하였다. 4066개의 DPPH실험을 통해 항산화 활성 여부를 확인한 Bioassay 결과 파일을 이용하여 항산화 활성이 있는 448개의 SMILES와 항산화 활성이 없는 466개의 SMILES를 얻었고, Sci-Finder를 통해 찾은 32개의 Flavonol에 대한 SMILES와 항산화 활성 여부 정보를 활성물질 22개, 비활성물질 10개를 추가하여 총 946개의 화학물질들에 대한 SMILES와 항산화 활성 정보를 얻었다. Python 패키지 중 하나인 Rdkit을 이용하여 SMILES를 Rdkit 구조 정보로 변환 후, 항산화 활성 정보와 함께 Train data로 사용하였다.

Test data로는 두송나무 (Juniperus communis) 열매,

노간주나무 (Juniperus rigida) 열매, Wikstroemia dolichantha 지상부, 요가왕 (Wikstroemia indica), 지상부, 거문도닥나무 (Wikstroemia ganpi) 지상부, 반변련(Lobelia chinensis) 전초에서 추출한 화학물질 41개에 대한 SMILES를 Rdkit 구조정보로 변환하여 사용하였다. Test data의 SMILES 역시 Pubchem에서 가져왔다.

Train data를 이용하여 Cross-Validation (CV)을 통해 곡선하 면적 (Area Under the Curve, AUC)을 기준으로 tuning 하였고, Support Vector Machine (SVM), Logistic Regression (LR), XGBoost (XGB), Random Forest (RF) 4가지 기계학습 방법을 이용하여 4가지의 항산화 활성 예측 모델을 각각 하나씩 만들었다. SVM, LR, RF는 Python의 Scikit-learn 알고리즘 피캐지를 이용하여 구현하였고, XGB는 xgboost 모듈을 이용하여 구현하였다. 각각의 4가지 모델을 이용하여 Test data의 antioxidant 활성 여부를 예측한 후, 4가지 모델에서 모두 활성이 있다고 예측한 물질들을 1차적으로 선별하였다. 이후 항산화 활성 관련 연구가 되어 있지 않은 물질 4가지를 2차적으로 선별하였다.

이후 선별한 물질을 DPPH assay를 통해 항산화 활성 여부를 간단하게 확인할 수 있다.

3. 연구 결과

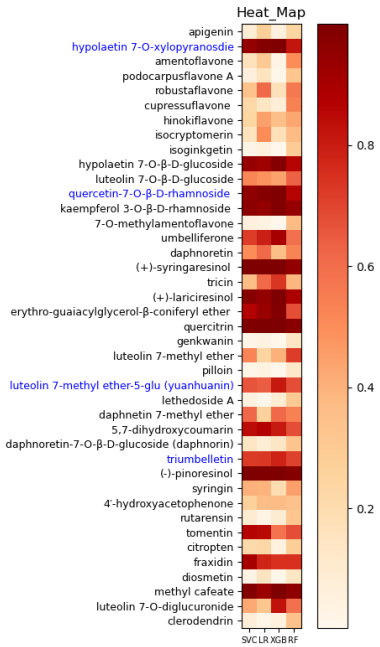
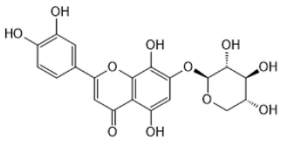
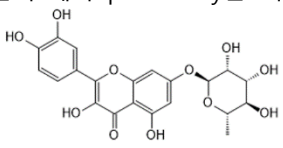


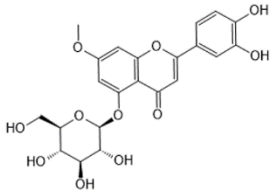
그림 1. Test로 사용한 41개의 물질의 예측 probability를 이



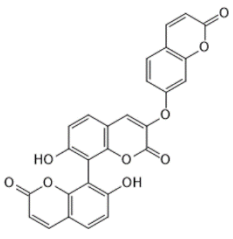
Hypoleatin 7-O-beta-xylopyranoside*



Vincetoxicoside B



Yuanhuanin



Triumbelletin*

그림 1.은 4가지 예측 모델로 41개의 화학물질에 대한 probability를 Heatmap으로 그린 것이다. 대부분의 경우 모델이 다르더라도 비슷한 경향을 나타냈다.

1차적으로 선별한 결과 총 16개의 물질이 4개의 예측 모델에서 모두 항산화 활성이 있다고 예측했다. 16개의 물질 중 Sci-Finder를 이용하여 항산화 활성 관련 연구가 없는 물질 4개를 선별하였다. 선별한 4가지 물질은 그림 2.에 나타내었다. 4가지 물질 중 Hypoleatin 7-O-beta-xylopyranoside, Vincetoxicoside B, Yaunhuanin은 Flavonoid구조를 가지고 있지만 Triumbelletin은 비교적 독특한 구조를 가지고 있다는 것을 알 수 있다.

4가지 물질 중 *표시된 2가지 물질을 이용하여 DPPH assay를 진행하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2021R1C1C1003988)

5. 참고 문헌

[1] Halliwell, B. "Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease." *The American journal of medicine*, Vol91, S14-S22, 1991

[2] Rahal, A. *et al.* "Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay." *BioMed research international*, Vol2014, 2014

[3] Cherkasov, A. *et al.* "QSAR modeling: where have you been? Where are you going to?" *Journal of medicinal chemistry*, Vol57, 4977-5010, 2014

[4] Ekins, S., Mestres, J. & Testa, B. "In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling." *British journal of pharmacology*, Vol 152, 9-20, 2007

[5] Mishra, K., Ojha, H. & Chaudhury, N. K. "Estimation of antiradical properties of antioxidants using DPPH assay: A critical review and results." *Food chemistry*, Vol 130, 1036-1043, 2012

P-122

파노라마 영상에서 해부학적 구조 분할을 위한 이중 디코더 기반의 네트워크

김수정[1*], 한지용[1*], 양수[2], 임상헌[1], 김다엘[1], 이원진[1,2,3]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[2]

서울대학교 치과대학 영상치의학 교실[3]

Dual decoder-based network for automated anatomical structures segmentation on panoramic radiographs

Sujeong Kim[1*], Jiyong Han[1*], Su Yang[2], Sang-Heon Lim[1], DaEl Kim[1], Won-Jin Yi[3]

[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 Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, South Korea

[*]Contributed to this paper equally as the first co-author.

[*] sujeong@snu.ac.kr

Abstract

Accurate segmentation of anatomical structures is necessary for determining stages of periodontitis in panoramic radiographs. However, this process is laborious and time-consuming. In this paper, we proposed a dual decoder training network for automatic multi-class segmentation of bone level, cementoenamel junction, and teeth. Our network model achieves the Dice similarity coefficient of 0.899. 0.884, 0.802 for each anatomical structure on the test set.

1. 연구 배경

치주염은 잇몸에 생기는 염증으로 치아 손실의 주요한 원인 중 하나이며 세계에서 유병률이 6위로 높은 가장 흔한 질병이다. 치주염을 해부학적 구조물의 위치 및 치아 개수에 따라 4단계로 분류하는 기준이 보고된 바 있으며, 치의학 분야에서는 현재 해당 기준에 따라 치주염을 분류하고 있다[1]. 이 기준에 따르면 치주염 단계 분할을 위해서는 치조골 레벨, 백악법랑경계, 그리고 치아의 정확한 분할이 선행되어야 한다. 전문의의 수동 분할 방법은 해부학적 구조물을 분할하기 위한 가장 정확한 방법이나, 관찰자 간의 편차가 클 수 있으며 많은 시간과 노동을 필요로 한다. 그러나, 딥러닝을 기반으로 수행하는 해부학적 구조의 분할 방법은 영상에서의 주요 특징들을 빠른 시간에 자동으로 추출할 수 있는 강점이 있다.

기존 보고된 연구에서는 동일한 구조를 가지는 모델에 치조골 레벨, 백악법랑경계, 치아를 각각 세차례 학습시키는 딥러닝 프레임워크를 개발했다. 하지만 본 연구에서는 세가지 해부학적 구조물을 이중 디코더를 통해서 한 번에 추출할 수 있는 네트워크를 개발했다.

본 연구에서 개발한 네트워크는 영상에서 검출하고 싶은 특징을 자동분할 하는데 가장 보편적으로 사용하는 U-Net[2] 모델을 기반으로 개발했으며 네트워크 구조를 수정해서 디코더를 두 개로 만들었고, 첫 번째 디코더에서는 치조골 레벨과 백악법랑경계를, 두 번째 디코더에서는 치아를 학습했다.

디코더를 두 개로 나누어서 학습한 네트워크는 구조물에 따라 최적화를 따로 할 수 있기 때문에 치조골 레벨, 백악법랑경계, 치아에 각각 최적의 가중치를 선택적으로 업데이트 할 수 있다. 치조골 레벨과 백악법랑경계의 경우 치아와 두 구조물의 겹치는 부분에 의해 성능이 저하되는 점을 개선하고자 두 구조물과 치아를 학습하는 디코더를 분리했다. 따라서 기존의 네트워크 결과보다 구조물의 특징에 맞는 적절한 분할 결과를 얻을 수 있었다.

2.연구 방법

본 연구에서는 75명의 환자로부터 획득한 파노라마 영상을 학습, 검증, 예측 데이터 세트를 6:2:2 비율로 나누었으며, 학습 데이터는 45증례, 검증데이터는 15증례, 테스트 데이터는 15증례의 데이터를 포함하고 있다. 파노라마 영상에서의 정답 데이터는 10년 이상의 임상경험이 있는 악안면 방사선 전문의가 라벨링하였다.

실험에 사용된 파노라마 영상은 그림 1과 같이 결손 치아, 치아 보철물 등을 포함한 다양한 경우의 환자 영상을 포함하고 있다.



그림 1. 파노라마 영상 예시

본 연구에서는 U-Net의 구조를 기반으로 디코더를 두 개로 확장시켜 해부학적 구조물을 자동 분할하였다. 1976×976 크기의 원본 파노라마 영상을 576×288 크기로 조정한 후에 네트워크의 입력 값으로 사용했다. 두 개의 디코더 중 첫 번째 디코더는 치조골 레벨과 백악법랑경계를,

두 번째 디코더는 치아를 학습한다. 하나의 디코더가 학습할 때, 다른 디코더는 가중치를 업데이트하지 않도록 설계하였다. 딥러닝 네트워크 학습을 위해 Adam 최적화기를 사용하였으며, 첫 번째 디코더의 활성함수는 Sigmoid, 두번째 디코더의 활성함수는 Softmax를 사용했고, 손실함수(loss function)는 각각 Binary cross entropy와 Categorical cross entropy를 사용했다. 학습률(learning rate)은 10^{-3}으로 설정하였으며 최대 학습 에폭은 200번으로 설정했다. 딥러닝 모델은 Pytorch를 사용하여 개발하였고, 2 배치 크기로 학습을 진행하였다.

3. 연구 결과

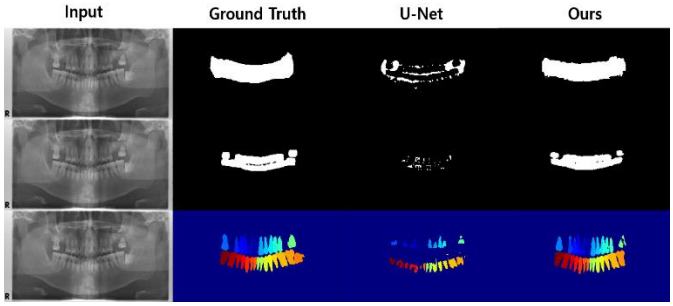


그림 2. U-Net과 제안한 모델의
치조골 레벨, 백악법랑경계, 치아분할 결과

그림 2는 첫 번째 열의 파노라마 이미지는 네트워크 입력 데이터, 두 번째 열은 정답 라벨, 세 번째와 네 번째는 각각 U-Net과 본 논문에서 제안한 모델이 예측한 결과이다.
그림 2의 첫 번째 행은 치조골 레벨이며 두번째는 백악법랑경계 세번째는 치아라벨이다.
기본 U-Net 에서의 해부학적 구조물의 분할 성능은 Dice score coefficient(DSC)로 측정했으며 치조골 레벨과 백악법랑경계 그리고 치아의 DSC가 각각 0.216, 0.386, 0.400으로 관찰되었으며 본 연구에서 제안한 네트워크의 DSC는 0.884, 0.899, 0.802로 관찰되었다.

	치조골 레벨	백악법랑경계	치아
U-Net	0.216	0.386	0.400
Ours	0.884	0.899	0.802

표1. 기본 U-Net과의 성능 비교

기본 U-Net 에서의 해부학적 구조물의 분할성능 보다 치조골 레벨에서는 0.668, 백악법랑경계에서는 0.513, 치아는 0.402씩 각각 개선했다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611). This work was also 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) (Project Number: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147, 1711194231, KMDF_PR_20200901_0011).

5.참고 문헌

[1] Tonetti, M. S., Greenwell, H. & Kornman, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J. Periodontol.* **89**, S159–S172 (2018).
[2] 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

P-123

머신 러닝을 이용한 본태성 떨림 진단 가속화

조은정†, 김민수†, 김창현†, 이성민†, 배하석*
안트레온†

Accelerating the Diagnosis of Essential Tremor Using Machine Learning

Eunjeong Jo†, Minsu Kim†, Changhyun Kim†, Sung-min Lee†, and Hasuk Bae*
Antreon, Korea
*acebhs@gmail.com

Abstract

This paper presents a novel approach for diagnosing movement disorders (MDs), specifically essential tremor (ET), using machine learning and feature selection techniques. Currently, the diagnostic process for MDs can be time-consuming for both patients and clinicians. To address this issue, our proposed classification method aims to expedite the diagnostic process for ETs. We demonstrate the effectiveness of our method through experimentation and provide insights into its potential for improving the efficiency and accuracy of MD diagnosis.

1. 연구 배경

운동 장애(movement disorders)는 파킨슨병(Parkinson's disease), 근긴장이상 및 본태성 떨림(essential tremor)과 같은 신경학적 장애로, 쇠약이나 경직과 관련 없이 움직임에 제한이 있습니다. 이러한 운동장애를 진단하기 위해 환자는 임상의의 감독하에 일련의 테스트를 수행해야 하며 이는 임상의와 환자 모두에게 시간 소모적입니다. 또한 일부 테스트, 특히 그리기 작업에서 평가자 간 신뢰성에 의문이 제기되었습니다[2], [3].

이러한 문제를 해결하기 위해 본 연구에서는 정량적인 접근 방식을 통해 임상 및 가정 환경에서 본태성 떨림 증상의 중증도를 측정하는 효과적인 방법을 제시하였습니다. 이를 위해 태블릿 기반의 운동 장애 진단 테스트를 사용하여 실험을 진행하였으며, 선택적 기능 추출 및 분류 알고리즘과 함께 완전 원격 데이터 수집 시스템을 사용하여 본태성 떨림의 증상을 정확하고 완전히 원격으로 평가할 수 있음을 보여주었습니다. 이를 통해 운동 장애 진단에 필요한 시간과 노력을 크게 줄여 환자 결과를 개선하고 의료 비용을 절감할 수 있는 잠재력이 있습니다.

2.연구 방법

운동 장애 진단에는 Fahn-Tolosa-Marin (FTM) 떨림 등급 척도[1]에서 두 개의 나선과 세 개의 선을 그리는 작업이 사용되었으며, 이를 위해 참가자 70명(74세 ± 9세)으로부터 손 그림 데이터를 수집하였습니다. 데이터셋에는 본태성 떨림 환자가 포함되어 있지 않습니다. 그림 데이터는 태블릿 펜이 있는 상용 태블릿을 사용하여 x, y 좌표와 압력 값을 30Hz 샘플링 비율로 측정하였습니다.

비환자의 손 떨림 특성을 분석하기 위해 FTM 점수를 이용하여 참가자를 높은 손 떨림 그룹과 낮은 손 떨림 그룹으로 나누었습니다. 그룹을 나누기 위해 서로 다른 임계값을 사용하여 분류 실험을 여러 번 수행하였으며, 총 그림 시간, 선 길이, 평균 압력, 압력의 표준 편차, 평균 속도, 프레임당 평균 선 길이, 프레임당 선 길이의 표준 편차, 선이 끊긴 횟수, 연속 웨이블릿 변환(continuous wavelet transform)의 최대 진폭, 파워 스펙트럼 밀도(PSD)의 평균 진폭, 프레임당 평균 각도, 프레임당 표준 각도의 표준편차, 첨도(kurtosis), 그리고 비대칭도(skewness) 등 총 14개의 특징을 5개의 손 그림 데이터에서 추출하였습니다. 이를 바탕으로 5개의 손 그림에서 14개씩, 총 70개의 특징을 입력으로 사용하여 k-최근접 이웃(k-nearest neighbors), 랜덤 포레스트(random forest), 엑스트라 트리(extra tree), 선형 판별 분석(linear discriminant analysis) 및 서포트 벡터 머신(support vector machine)의 5가지 기계 학습 모델을 실행하였습니다. 또한, RFE(Recursive Feature Elimination)와 랜덤 포레스트 분류기를 사용하여 35개의 특징을 선택하였습니다.

3. 연구 결과

이 연구에서는 RFE를 사용하여 특징 선택을 수행하였습니다. RFE를 이용하여 선택된 35개의 특징 중에서, 가장 높은 순위를 차지한 특징은 평균 압력이었으며, 가장 낮은 순위를 차지한 특징은 선이 끊긴 횟수였습니다.

분류 실험에서는 임계 값을 서로 다르게 설정하여 여러 번 수행하였습니다. 분류 결과는 그림 1에 나타내었습니다. k-최근접 이웃 분류기는 RFE를 사용한 임계값 3에서 77.14%의 가장 높은 정확도를 달성하여 다른 분류기를 능가했습니다. 또한, RFE를 사용했을 때 선형 판별 분석 분류기의 성능은 가장 높은 증가율을 보였으며, RFE를 사용하지 않았을 때보다 평균 정확도가 9.94% 더 높았습니다.

이러한 결과는 RFE를 사용하여 특징 선택을 수행하면 분류 성능을 향상시킬 수 있음을 보여줍니다. 또한, k-최근접 이웃 분류기와 선형 판별 분석 분류기가 비환자의 손 떨림 특성을 분류하는 데 높은 성능을 보인다는 것을 알 수 있습니다.

본 논문에서는, 비환자의 잠재적인 MD를 진단하기 위해 머신 러닝을 이용한 본태성 떨림 분류 방법을 제안하였습니다. 이 방법은, 본태성 떨림 환자들의 운동 기능을 분류하는 데 사용되는 정량적인 접근 방식을 기반으로 합니다. 결과적으로, 우리는 제안된 방법이 잠재적으로 운동 장애를 진단할 수 있음을 보여주었습니다.

우리의 방법은, 기능 선택 기법을 사용하여 분류 성능을 향상시킬 수 있습니다. 이를 통해 우리는 70개의 특징에서 35개로 기능을 축소시켰으며, 이로 인해 성능을 개선할 수 있었습니다.

또한, 우리의 접근 방식은 운동 장애 진단에 필요한 시간과 노력을 크게 줄일 수 있습니다. 기존의 방법은 임상의의 감독하에 일련의 작업을 수행해야 하는데 비해, 우리의 방법은 비교적 빠르고 효율적으로 결과를 얻을 수 있습니다. 이를 통해 환자 결과를 개선하고 의료 비용을 절감할 수 있는 잠재력이 있습니다.

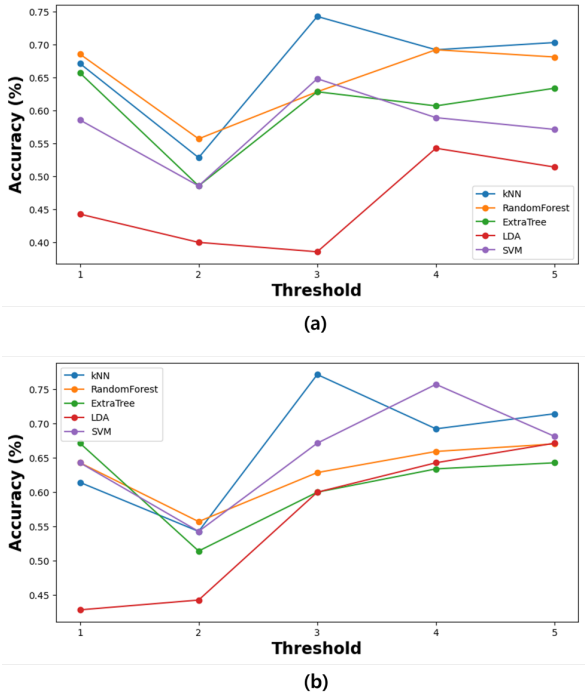


그림 1. 서로 다른 임계 값을 가진 5개의 기계 학습 모델을 사용한 분류 정확도. (a) 70개의 특징을 사용한 분류 결과. (b) RFE와 함께 35개의 기능을 사용한 분류 결과.

4. Acknowledgements

E. Jo, M. Kim, C. Kim, S. Lee contributed equally to this work.

5.참고 문헌

[1] Fahn, Stanley, Eduardo Tolosa, and Concepcíon Marín. "Clinical rating scale for tremor." Parkinson's disease and movement disorders 2 (1993): 271-280.

[2] M. A. Stacy, R. J. Elble, W. G. Ondo, S. C. Wu, and J. Hulihan, "Assessment of interrater and intrarater reliability of the fahn-tolosa- marin tremor rating scale in essential tremor," Mov Disord, vol. 22, no. 6, pp. 833–838, 2007.

[3] J. L. Palmer, M. A. Coats, C. M. Roe, S. M. Hanko, C. Xiong, and J. C. Morris, "Unified parkinson's disease rating scale-motor exam: Inter-rater reliability of advanced practice nurse and neurologist assessments," J Adv Nurs, vol. 66, no. 6, pp. 1382–1387, 2010.

P-124

파노라마 영상에서 딥러닝 기반 경동맥 석회화 자동분할 방법

양수[1*†], 유서우[2†], 용태훈[3], 강세룡[4], 김선중[5], 이원진[1,2,4,5]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[1]

서울대학교 치과대학 영상치의학 교실[2]

오스템임플란트㈜ SW제품연구소 AI 개발팀[3]

서울대학교 융합과학기술대학원 융합과학부 방사선융합의생명전공[4]

서울대학교 치의학대학원 융합치의학과[5]

Automatic segmentation of carotid artery calcification on panoramic radiographs using a deep learning framework

Su Yang[1*†], Suh-Woo Yoo[2†], Tae-Hoon Yong[3], Se-Ryong Kang[4], SunJung Kim[5], Won-Jin Yi[1,2,4,5]

[1]Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, South Korea

[2]Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University, Seoul, South Korea

[3]AI Development Team, SW Product R&D Center, OSSTEM IMPLANT Co., Ltd.

[4]Department of Biomedical Radiation Sciences, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, South Korea

[5]Department of Integrated Dentistry, Seoul National University, Seoul, South Korea

[*]s8431@snu.ac.kr, [†]Contributed to this paper equally as the first co-author

Abstract

In this study, we propose a deep learning framework for the automatic segmentation of CACs in panoramic radiographs. We use VGG16, ResNet101, DenseNet121, SEResNet101, and EfficientNet-B4 as the backbone of each segmentation network. As a result, EfficientNet-B4 shows the highest JI, F1, PR, and RC of 0.605 ± 0.220, 0.728 ± 0.189, 0.774 ± 0.166, and 0.741 ± 0.236, respectively. We observe that the deep learning framework with EfficientNetB4 performs automatic and accurate segmentation of carotid artery calcification in panoramic radiographs.

1. Introduction

Panoramic radiograph is widely used to assist in diagnosis, treatment planning, and surgery in dental fields. Panoramic radiographs provide comprehensive 2D information on anatomical structures, dental treatment, and oral lesions. Several studies have reported on evaluating the ability of panoramic radiographs to detect carotid artery calcification (CAC) and showed the potential of the use of panoramic radiographs to help identify patients who require further screening [1]. Recently, several methods have been reported to classify or detect CACs in panoramic radiographs [1], [2]. However, no studies have been reported on the automatic segmentation of CACs in panoramic radiographs.

In this study, we propose a deep learning framework for the automatic segmentation of CACs in panoramic radiographs. We use VGG16, ResNet101, DenseNet121, SEResNet101, and EfficientNet-B4 [3] as the backbone of each segmentation network and evaluate segmentation performance for CACs in panoramic radiographs.

2. Materials and Methods

2.1. Materials

We build the dataset acquired from 188 patients who underwent panoramic radiography for maxillofacial imaging. Each panoramic radiograph has a size of 2988×1468. The ground truth of CACs is annotated with reference to multi-detector computed tomography images from the same patient by an oral and maxillofacial radiologist. This study was performed with approval from the institutional review board of the Seoul National University Dental Hospital (ERI18001). The ethics committee approved the waiver for the informed consent because this was a retrospective study. The study was performed following the Declaration of Helsinki.

For training, the datasets are randomly separated into training, validation, and test sets, where the splitting ratio is 3:1:1, and each set contains 112, 38, and 38 panoramic radiographs. The region of interest (ROI) of the left and right CACs are automatically cropped into 512×512 sized patches, and normalized using min-max normalization.

2.2. Network architecture

In this study, we propose a deep learning framework for the automatic segmentation of CACs in panoramic radiographs. In the proposed framework, the segmentation network has a U-shape encoder and decoder architecture, where an encoder is replaced by VGG16, ResNet101, DenseNet121, SEResNet101, and EfficientNet-B4 as backbones (Figure. 1). For binary segmentation, an output activation function is set as Sigmoid activation.

2.3. Loss functions

We use dice similarity coefficient loss (DL) to assess

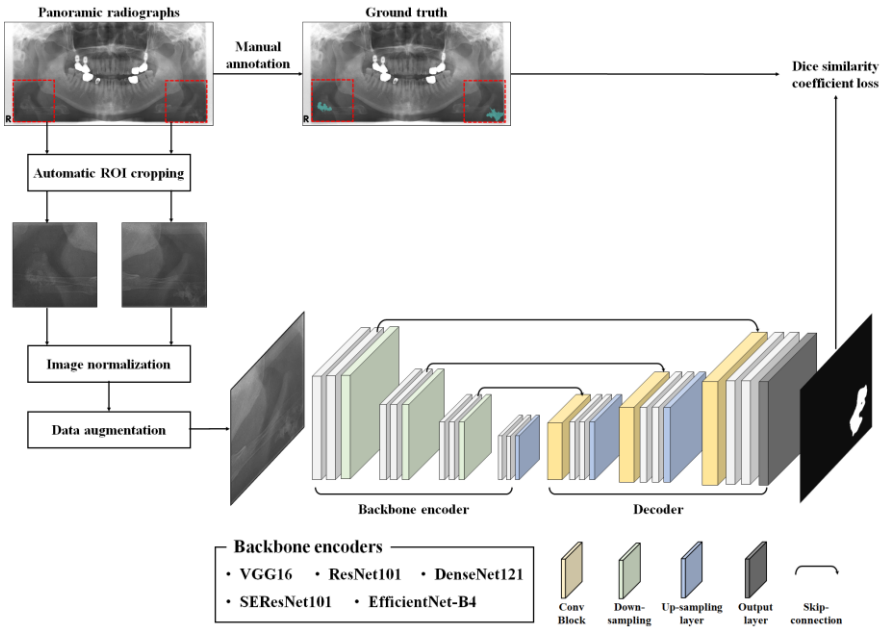


Figure 1. Schematic diagram of our deep learning framework for the automatic segmentation of carotid artery calcification in panoramic radiographs.

segmentation performance during network training. DL is defined as:

$$DL(G,P) = 1 - \frac{(2\sum_i^n G_i P_i) + \epsilon}{(\sum_i^n G_i + \sum_i^n P_i) + \epsilon} \quad (1)$$

where n is the number of pixels, G is the ground truth, and P is the prediction result. The ε provides numerical stability to prevent division by zero, where ε is 10^{-3}.

2.4. Training setup

The proposed segmentation networks are trained for 200 epochs with a mini-batch size of 16. The data augmentation is performed with rotation (-20–20°), zoom (-10–10%), shift (-10–10%), random brightness (-30–30%), and Gaussian blur. We use an Adam optimizer to optimize the segmentation networks with a learning rate of 10^{-3}.

We compare the segmentation performance of backbones including VGG16, ResNet101, DenseNet121, SEResNet101, and EfficientNet-B4. The Jaccard index (JI), F1-score (F1), precision (PR), and recall (RC) are used to evaluate the segmentation performance.

Table 1. Comparison of the segmentation performance from backbones.

Backbones	JI	F1	PR	RC
VGG16	0.497± 0.240	0.627± 0.240	0.736± 0.213	0.619± 0.285
ResNet101	0.538± 0.228	0.669± 0.211	0.739± 0.165	0.686± 0.282
DenseNet121	0.560± 0.248	0.679± 0.252	0.703± 0.235	0.719± 0.302
SEResNet101	0.577± 0.222	0.703± 0.204	0.758± 0.167	0.721± 0.260
EfficientNet-B4	**0.605± 0.220**	**0.728± 0.189**	**0.774± 0.166**	**0.741± 0.236**

JI, Jaccard index; F1, F1-score; PR, precision; RC, recall.

3. Results and Discussions

We compare the performance of segmentation networks including VGG16, ResNet101, DenseNet121, SEResNet101, and EfficientNet-B4. 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 as shown in Table 1, EfficientNet-B4 achieves the highest JI, F1, PR, and RC of 0.605 ± 0.220, 0.728 ± 0.189, 0.774 ± 0.166, and 0.741 ± 0.236, respectively. We will implement our method in panoramic-radiograph viewer software (One2, Osstem Implant Co., Ltd, Seoul, South Korea).

4. Conclusion

We observe that the proposed deep learning framework with EfficientNet-B4 performs automatic and accurate segmentation of CACs in panoramic radiographs.

5. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611). This work was also 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) (Project Number: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147, 1711194231, KMDF_PR_20200901_0011).

6. Reference

[1] Amitay, Moshe, et al. "Deep convolution neural network for screening carotid calcification in dental panoramic radiographs." PLOS Digital Health 2.4 (2023): e0000081.

[2] Kats, Lazar, et al. "Atherosclerotic carotid plaque on panoramic radiographs: neural network detection." Int J Comput Dent 22.2 (2019): 163-169.

[3] Elharrouss, Omar, et al. "Backbones-review: Feature extraction networks for deep learning and deep reinforcement learning approaches." arXiv preprint arXiv:2206.08016 (2022).

P-125

측두근 근전도 신호를 이용한 인공지능 기반 수면 이갈이 감지

서준석[1], 문치웅[1], 변정환[2], 황진혁[3]

인제대학교 의용공학과[1], (주)미라클레어[2], 한림대학교강남성심병원[3]

Artificial Intelligence-based Sleep Bruxism Detection using Temporal Muscle Electromyogram Signals

J.S. Seo[1], C.W. Mun[1*], J.H. Byun[2], J.H. Whang[3]

School of Biomedical Engineering, Inje University, Gimhae, South Korea[1],

Miraclare Co., Ltd., Changwon, South Korea[2],

Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul, South Korea[3]

*mcw@inje.ac.kr

Abstract

This study compared the performance of various artificial intelligence (AI) models in detecting sleep bruxism by analyzing the electromyography (EMG) signals of the temporal muscle. The models evaluated were CNN, DNN, VGG, ResNet, and SqueezeNet, using metrics such as accuracy, F1-score, model parameter count, Train-Validation Accuracy Gap (TVAG), and accuracy/parameter ratio (a/p). The results showed that the SqueezeNet model exhibited the highest performance, with 0.947 accuracy and 0.905 F1-score. It also showed the best performance in terms of accuracy/parameter ratio, with a/p value of 0.180 with 179,012 parameters, whereas the other models, CNN, DNN, VGG, and ResNet, had a/p values of 0.138, 0.132, 0.131, and 0.143, respectively.

The study demonstrates the potential of utilizing AI technology in developing devices to alleviate sleep bruxism and suggests the effective application of the SqueezeNet model. While this study mainly focuses on the fundamental research for developing devices to alleviate sleep bruxism, it validates the potential of using AI technology in analyzing EMG signals and can contribute to future research for identifying the cause and fundamental treatment of sleep bruxism.

Additionally, this study explored the balance between model lightweighting and performance and selected the most effective model using objective evaluation metrics, which can be useful in evaluating and selecting AI models in various fields.

Overall, the results indicate that the SqueezeNet model exhibited the best performance, while the DNN model showed the highest Train-Validation Accuracy Gap, indicating relatively lower training stability. The study emphasizes the importance of considering the trade-off between model complexity and performance during model selection and optimization.

1. 연구 배경

2014년의 국제수면질환분류(International Classification of Sleep Disorder, ICSD) 제3개정판에 따르면 수면 이갈이(Sleep Bruxsim, SB)는 일종의 잠 버릇으로 목적없이 윗니와 아랫니 악물기, 맞대고 이 갈기, 하악 골의 긴장 또는 내밀기 등에 의한 반복적 턱 근육활동으로 정의한다[1]. 이갈이는 증상이 심해짐에 따라 교모, 교근 비대, 교근 및 측두근의 통증, 턱관절 통증 및 움직임 제한, 치아 및 수복물 파절, 외상성 교합 등을 유발한다. 또한 이갈이에 의한 이가는 소리는 본인과 주변 사람에게 불편을 초래하며 수면의 질을 저하시키는 요인 중 하나이다. 이갈이의 원인이 아직 명확하게 밝혀져 있지 않아 근본적 치료가 어려운 실정이다. 본 연구에서는 수면 이갈이 완화장치를 개발하기 위한 기초 연구로, 이갈이 중 발생하는 안면근육(측두근) 근전도(Electromyogram, EMG) 신호의 이갈이 판별에 인공지능 기술의 유효성을 검증하고자 하였다.

2.연구 방법

2.1 데이터 수집

수면 이갈이 판별을 위한 인공지능 모델의 유효성을 검증하기 위해, 4가지 동작을 수행하는 피험자들로부터 근전도 데이터를 수집하였다. 최대 자력 동작(이 꽉 물기), 이갈기, 순간적 오크루절 충돌(상악 하악 충돌), 자연스럽게 아몬드 1알 섭취 동작은 MVC 프로토콜을 기반으로 수행하였으며, 최대 자력 동작은 2초 실행 후 10초 휴식 사이클을 3회 반복하였고, 이갈기 동작은 4초 실행 후 10초 휴식 사이클을 3회 반복, 오크루절 충돌을 1초 간격으로 10회 반복, 아몬드 섭취는 피험자의 자연스럽게 섭취하면서 발생하는 동작에서의 근전도 신호 취득을 목표로, 측두근 근전도 신호를 수집하기 위해 Physiolab 사의 BME Kit - EMG V1.0 기기와 12비트 해상도의 SAMD21 ADC를 사용하여 2kHz의 샘플링 레이트로 데이터를 취득하였다.

2.2 데이터 전처리

획득한 데이터는 보다 나은 측두근 근전도 신호의 분석을 위해 2차 60Hz 노치 필터와 버터워스 밴드 패스 필터로 10~500Hz 이외의 신호는 필터링 하였으며[2] 인공지능 학습 시 원활한 학습을 위하여 최소 0, 최대 1의 값으로 정규화를 진행하였다[3].

데이터의 window size는 1초(2000샘플)로 설정되어 인공지능 모델의 입력으로 사용되었다. 이러한 설정은 수면 이갈이가 최소 1초에서 최대 분 단위까지 발생한다는 이전 연구를 참고한 것이다[4]. 더 긴 window size는 분류 정확도를 향상시킬 수 있으나, 향후 개발될 수면 이갈이 분석 장치가 한정된 컴퓨팅 자원을 가질 것을 고려하여, 연산량을 줄이기 위해 1초로 설정하였다. 데이터셋은 7:2:1

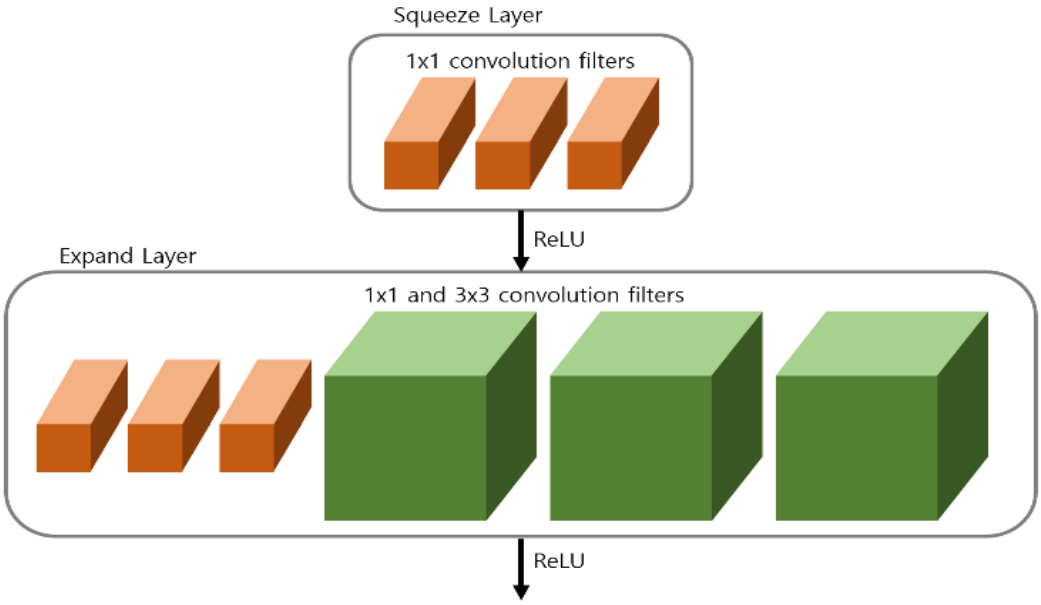


그림 1. Fire Module 다이어그램. 1x1 커널의 필터들로 이루어진 Squeeze Layer와 1x1 커널 필터와 3x3 커널 필터들로 이루어진 Expand Layer로 구성되는 Fire Module



그림 2. SqueezeNet 구조. 총 11개의 레이어로 구성된 구조로 괄호 안의 숫자는 해당 레이어의 필터의 수를 의미함.

의 비율로 훈련, 검증, 테스트 세트로 분할되었다.

2.3 인공지능 모델 선택 및 비교

본 연구에서는 다양한 인공지능 모델을 사용하여 측두근 근전도 신호를 분석하고 수면 이갈이를 판별하는 성능을 비교하였다. 선택된 모델은 CNN(Convolutional Neural Network)[5], DNN(Deep Neural Network)[6], VGG(VGGNet)[7], ResNet(Residual Network)[8], 및 SqueezeNet[9]이다. 이들 모델은 이미지 분류, 객체 인식, 음성 인식 등 다양한 분야에서 뛰어난 성능을 보여주고 있으며, 본 연구에서는 근전도 신호 분석과 수면 이갈이 판별에도 적용 가능한지를 검증하고자 하였다.

SqueezeNet은 주목할 만한 모델로, 기존의 CNN 구조와 비슷하나, 파라미터 수가 적어 경량화된 모델임에도 불구하고 높은 성능을 보여주는 것이 특징이다[9]. 이는 본 연구의 목표인 수면 이갈이 완화장치 개발과 관련하여 임베디드 환경에서의 구현을 고려하였을 때, 매우 중요한 요소이다. 따라서 본 연구에서는 SqueezeNet을 주요 모델로 사용하며, 다른 모델들과의 성능 비교를 통해 SqueezeNet의 적합성을 평가하였다.

SqueezeNet은 이러한 경량화를 이루기 위해 Fire Module이라는 구조를 사용한다[9]. Fire Module은 Squeeze Layer와 Expand Layer로 구성되어 있다. Squeeze Layer는 입력 특성 맵의 차원을 줄이는 역할을 하며, Expand Layer는 다시 차원을 늘려 고차원 특성을 추출한다. 이를 통해 파라미터 수를 줄이면서도 모델의 성능을 유지할 수 있다. 또한, SqueezeNet은 기존 모델과 비교하여 연산량이 적어, 추론 시간도 짧아져 실시간 처리에 적합하다는 장점이 있다[8]. 이러한 특성 때문에, SqueezeNet은 본 연구에서 주목할 만한 모델로 선택되었다.

2.4 모델 학습 및 평가

본 연구에서는 학습된 인공지능 모델의 성능을 평가하기 위해 다양한 측정 지표를 사용하였다. 이 중 주요 지표는 테스트 데이터셋에 대한 정확도와 F1-score이다. 이 두 지표는 모델이 수면 이갈이를 정확하게 판별하는 능력을 평가하는데 사용되었다.

정확도는 모델이 올바르게 분류한 샘플의 비율을 나타내며, F1-score는 모델의 정밀도와 재현율의 조화평균을 나타낸다. 이 두 지표를 통해 모델의 전반적인 성능을 평가할 수 있다.

모델의 학습 안정성은 본 연구에서 주요 평가 지표로 간주되었다. 과적합을 방지하고 모델의 일반화 능력을 유지하기 위해, 학습 과정 동안의 훈련 및 검증 정확도 간의 변동을 분석하였다. 특히, 훈련-검증 정확도 간격(Train-Validation Accuracy Gap)의 평균 및 표준편차를 계산하여 이를 수치적으로 표현하였다. 이러한 방식으로 모델의 학습 안정성을 객관적으로 평가하였다.

또한, 본 연구에서는 모델의 경량화에 중점을 두었기 때문에, 각 모델의 파라미터 수 대비 성능도 함께 평가하였다. 객관적 평가를 위해 정확도를 파라미터의 수로 나누어 수치적으로 표현하였다[10,11]. 이때, 파라미터의

수가 정확도 수치에 비해 너무 높기에 파라미터의 수를 log를 취해 큰 수치 차이를 줄였다. 이를 통해 경량화와 성능 사이의 균형을 탐색하고, 가장 효과적인 모델을 선택하는 데 도움을 제공하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서는 측두근 근전도 신호를 분석하여 수면 이갈이를 판별하는 인공지능 모델들의 성능을 비교하였다. 비교 대상인 모델들은 CNN, DNN, VGG, ResNet, SqueezeNet이며, 학습과정은 그림 3과 같이평가 지표로는 정확도, F1-score, 모델 파라미터 수, 훈련-검증 정확도 간격(Train-Validation Accuracy Gap, TVAG)의 평균 및 표준편차 (그림 3 참고), 그리고 정확도 대비 파라미터 수 비율(accuracy/parameters, 이하 a/p)을 사용하였다.

모델별로 비교한 결과, SqueezeNet 모델이 0.947의 정확도와 0.905의 F1-score로 가장 높은 성능을 보였다. 또한, 모델의 파라미터 수 대비 성능이 가장 우수하였으며, 이는 179,012개의 파라미터로 a/p 값이 0.180으로 가장 높게 측정되었기 때문이다. 반면에, 다른 모델들인 CNN, DNN, VGG, ResNet은 각각 0.138, 0.132, 0.131, 0.143의 a/p 값을 보였다.

훈련-검증 정확도 간격(TVAG)을 살펴보면, DNN 모델이 평균 0.098, 표준편차 0.112로 가장 높은 값을 보였으며, 이는 모델의 학습 안정성이 상대적으로 낮음을 나타낸다. 다른 모델들은 비교적 작은 훈련-검증 정확도 간격을 가지고 있었다.

따라서, 본 연구의 결과를 종합하면, SqueezeNet 모델이 가장 높은 성능을 보였고, DNN 모델은 가장 높은 훈련-검증 정확도 간격을 보여 학습 안정성이 상대적으로 낮았다. 이 결과를 통해, 모델의 복잡성과 성능 사이에는 항상 트레이드오프가 있음을 확인할 수 있었다. 이에 따라, 본 연구는 모델의 선택과 최적화 과정에서 이러한 요소들을 고려하는 것이 중요하다는 점을 강조한다.

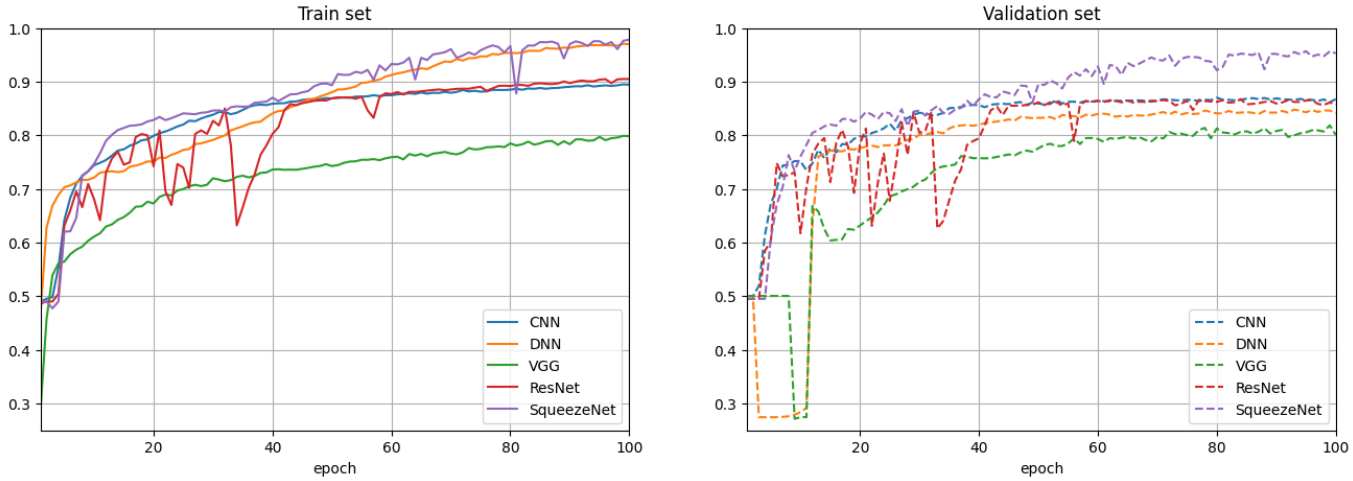


그림 3. 각 모델이 학습하는 동안 각 에포크마다의 정확도를 보여주는 그래프. 좌측 그래프는 train set에 대한 결과를, 오른쪽 그래프는 validation set에 대한 정확도 결과.

4. 결론

본 연구에서는 측두근 근전도 신호를 분석하여 수면 이갈이를 판별하는 인공지능 모델의 성능을 비교하였다. 결과적으로, SqueezeNet 모델이 가장 높은 성능을 보였으며, DNN 모델은 가장 높은 훈련-검증 정확도 간격을 보여 학습 안정성이 상대적으로 낮았다. 이러한 결과를 토대로, 수면 이갈이 완화장치 개발을 위한 인공지능 기술의 활용 가능성과 SqueezeNet 모델의 효과적인 적용 가능성을 제시할 수 있다.

본 연구는 수면 이갈이의 원인 규명 및 근본적인 치료에 대한 연구보다는, 수면 이갈이를 완화시키기 위한 장치 개발을 위한 기초 연구로서 의의가 있다. 하지만, 측두근 근전도 신호를 분석하여 수면 이갈이를 판별하는데 있어서 인공지능 기술의 활용 가능성을 검증하였으며, 이를 토대로 향후 수면 이갈이 완화장치 개발 및 의학적인 치료에 대한 연구에도 큰 도움이 될 것으로 기대된다.

또한, 본 연구에서는 모델의 경량화와 성능 사이의 균형을 탐색하고, 객관적인 평가 지표를 사용하여 가장 효과적인 모델을 선택하였다. 이러한 방법론은 인공지능 모델의 평가와 선택에서 중요한 역할을 할 수 있으며, 다른 분야에서도 유용하게 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

마지막으로, 본 연구에서는 수면 이갈이를 분류하는 인공지능 모델의 성능을 평가하였으나, 이를 토대로 실제 환자들에게 적용할 때에는 정확도와 함께 신뢰성과 안정성을 보장해야 한다. 따라서, 본 연구의 결과를 토대로 더욱 발전된 수면 이갈이 분석 기술을 개발하고, 이를 통해 환자들의 삶의 질을 향상시키는 데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

따라서, 본 연구의 결과를 종합하면, SqueezeNet 모델이 가장 높은 성능을 보였고, DNN 모델은 가장 높은 훈련-검증 정확도 간격을 보여 학습 안정성이 상대적으로 낮았다. 이 결과를 통해, 모델의 복잡성과 성능 사이에는 항상 트레이드오프가 있음을 확인할 수 있었다. 이에 따라, 본 연구는 모델의 선택과 최적화 과정에서 이러한 요소들을 고려하는 것이 중요하다는 점을 강조한다.

표 1. 각 인공지능 모델의 성능 평가 지표 비교. 모든 수치는 소수점 넷째 자리에서 반올림 처리하였음.

	Accuracy	F1 Score	Parameters	TVAG (mean)	TVAG (STD)	A/P
CNN	0.870	0.803	2,113,892	0.013	0.010	0.138
DNN	0.849	0.762	2,674,205	0.098	0.112	0.132
VGG	0.779	0.625	909,540	0.040	0.058	0.131
ResNet	0.862	0.775	1,040,148	0.029	0.023	0.143
SqueezeNet	0.947	0.905	179,012	0.014	0.012	0.180

5. Acknowledgements

본 과제(결과물)는 교육부와 한국연구재단의 재원으로 지원을 받아 수행된 3단계 산학연협력 선도대학 육성산업(LINC 3.0)의 연구결과입니다.

6.참고 문헌

[1] American Academy of Sleep Medicine. (2014). International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.

[2] Özkaya, G., & Şen, T. (2016). A comparison of the EMG activities of the masseter and temporal muscles between children with and without temporomandibular disorder. Journal of Oral Rehabilitation, 43(6), 431-439.

[3] Ioffe, S., & Szegedy, C. (2015). Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift. In Proceedings of the 32nd International Conference on Machine Learning (ICML-15) (pp. 448-456).

[4] Lavigne, G. J., Rompré, P. H., Montplaisir, J. Y. (1996). Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. Journal of Dental Research, 75(1), 546-552.

[5] LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. Nature, 521(7553), 436-444.

[6] Schmidhuber, J. (2015). Deep learning in neural networks: An overview. Neural Networks, 61, 85-117.

[7] Simonyan, K., & Zisserman, A. (2014). Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. arXiv preprint arXiv:1409.1556.

[8] He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J. (2016). Deep residual learning for image recognition. In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition (pp. 770-778).

[9] Iandola, F. N., Han, S., Moskewicz, M. W., Ashraf, K., Dally, W. J., & Keutzer, K. (2016). SqueezeNet: AlexNet-level accuracy with 50x fewer parameters and <0.5MB model size. arXiv preprint arXiv:1602.07360.

[10] Lin, M., Chen, Q., & Yan, S. (2014). Network in network. arXiv preprint arXiv:1312.4400.

[11] Howard, A. G., Zhu, M., Chen, B., Kalenichenko, D., Wang, W., Weyand, T., ... & Adam, H. (2017). MobileNets: Efficient convolutional neural networks for mobile vision applications. arXiv preprint arXiv:1704.04861.

P-126

Complex-valued neural networks를 통한 호흡 신호 예측

이정환[1*], 박철수[1]

광운대학교 컴퓨터공학과[1]

Complex-valued Neural Networks for Predicting Respiratory rate

Junghwan Lee[1*], Cheolsoo Park[1]

Department of Computer Engineering, kwangwoon University, Korea

[*]hjn040281@gmail.com

Abstract

The prediction of biological signals using remote PPG technology has emerged as a promising field of research for monitoring various physiological parameters. Utilizing general deep learning techniques, such as CNN, to extract vital signs such as heart rate and respiratory rate from facial images has garnered considerable attention. Our aim is to extract the respiratory rate using a CNN network that operates in the complex domain. By leveraging the complex domain, we can simultaneously learn from the two channels of data. We have developed a method for predicting respiratory rate by simultaneously utilizing two facial regions.

1. 연구 배경

원격 건강 모니터링의 중요성이 나날이 높아져가고 있습니다. 전문가의 도움이 필요하지 않은 생체신호 추출 방법이 많이 개발되었습니다. 이런 환경에서는 환자가 자신의 상태를 객관적으로 알기 어렵습니다. 온도, 심박수, 호흡수, 혈중 산소 포화도와 같은 중요한 파라미터의 비정상적인 값은 COVID-19를 포함한 많은 질병의 초기 징후입니다. 따라서 이러한 자가 모니터링을 통해 환자의 건강 상태를 적시에 평가하고 적절한 관리로 분류하며 잠재적 진단을 결정하는 것이 중요합니다

원격 생체 신호 모니터링 기술은 필수적입니다. 이러한 방법으로 얻은 정보는 환자와 의사 모두에게 도움이 될 수 있습니다. 이러한 의료 솔루션을 통해 의사는 환자가 스스로 측정하고 전송한 중요 매개변수(심박수, 호흡수 등)를 원격으로 활용할 수 있습니다. 최근 재난 및 공중보건 비상사태 동안 원격 모니터링 솔루션의 중요성은 모두 인지하였습니다[1].

최근 원격 의료 기술의 발전으로 환자가 개인 모바일 장치를 활용하여 지속적으로 모니터링하여 자신의 건강을 관리하는 모바일 건강(mHeart)이 각광받고 있습니다[2]. 이러한 모니터링 시스템을 사용하면 환자의 일상을 제한하거나 방해하지 않고 도움을 제공할 수 있습니다.

본 논문에서는 다양한 질병의 전조 신호일 수 있는 호흡수에 초점을 맞춘 모니터링 기술을 제안합니다. 호흡수는 사람의 건강을 측정하는 중요한 지표이니다. 폐에 관련된 질병들은 전조 증상으로 환자의 숨이 가쁘게 될 수 있고[3], 이러한 중요한 매개변수를 모니터링하는 것이 질병 악화를 방지하기 위해 근본적으로 중요합니다. 호흡 모니터링에는 여러 가지 접근 방식이 있지만 일반적으로 접촉 또는 비접촉으로 분류할 수 있습니다. 접촉 방법의 경우, 감지 장치(또는 이를 포함하는 기기의 일부)가 피검자의 신체에 부착됩니다. 비접촉 접근법의 경우 피험자와 접촉하지 않는 기기에 의해 모니터링이 수행됩니다. 환자의 편안함, 위생 및 호흡률 모니터링의 정확성과 관련된 우려로 인해 다수의 비접촉 호흡 모니터링 접근법이 개발되었습니다[4]. 우리는 딥러닝 기반 비접촉 호흡 모니터링 기술에 대해 제안합니다.

호흡수 추정 방법은 카메라에 의해 획득된 얼굴의 비디오 프레임을 처리합니다. 각 프레임은 관심영역이 추출되어 Complex기반의 뉴럴 네트워크를 통해 호흡수를 추출합니다. 본 연구에서는 얼굴 영상을 입력신호로 이용하여 호흡수를 연속적으로 추정합니다. 인공신경망 기반 딥러닝 학습 모델을 통해서 생체 신호의 예측은 널리 제안되어 왔습니다. 컴퓨터비전, 신호 처리, 무선 통신 및 복소수가 자연적으로 또는 설계에서 발생하는 여러 영역에서 복소수가 아닌 실수를 사용하고 있습니다. 복소수를 사용하여 ANN을 구축하고 실수 기반의 네트워크보다 복소수 기반 ANN을 사용하여 잠재적 이점을 탐색하는 것에 대한 관심이 증가하고 있습니다[5]. 본 논문에서는 복소수 도메인 기반의 CNN 네트워크를 사용하여 호흡수 신호를 연속적으로 예측하는 방법을 제안합니다.

2.연구 방법

우리는 비접촉 방식으로 호흡수를 측정하기 위해 신호 처리 및 컴퓨터 비전 기술을 사용하는 방법을 제안합니다. 사용자의 얼굴 캡처를 처리하여 얼굴의 일부 관심 영역에서 심혈관 조직의 변화를 측정하기 위한 원격 광학 혈류 신호를 추출합니다. 주기적으로 체내를 흐르는 심혈관파가 혈관벽을 확장시켜 혈액량의 변동을 일으키고, 호흡으로 인해 미세한 반복적인 움직임이 생기다는 사실을 통해 딥러닝을 통해서 이러한 패턴을 학습하여 호흡수를 예측하였습니다.

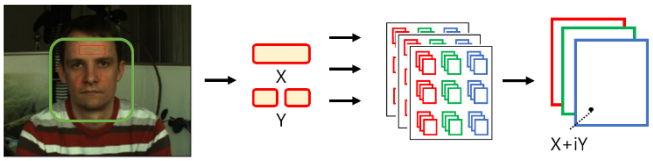


그림 1. ROI 감지 및 ROI 추출, 복소수 도메인으로 변환

우리는 첫 단계로 PURE 오픈 데이터셋을 활용하여 비디오 카메라를 통해 얼굴 이미지를 획득했습니다[6]. Opencv2 파이썬 라이브러리와 Dlib3 라이브러리를 통해 프레임에서 얼굴 영역 세트와 얼굴 랜드마크 68개를 추출했습니다. 이러한 단계를 통해 얻은 랜드마크를 통해 볼과 이마 부위를 직사각형으로 추출했습니다. 볼과 이마 부위가 신호를 감지하기에 적합한 부위인 것으로 확인되었습니다[7]. 이러한 영역을 각각 추출하면 예상치 못한 상황에 유리합니다. 다른 부위가 모자나 머리카락으로 덮여 있거나 안경과 같은 장애물이 있는 경우에도 다양한 ROI 부위에서

여전히 큰 피부 부위를 얻을 수 있습니다. 추출된 세 개의 ROI를 결합하는 복소수 도메인으로 변환시켜 딥러닝 학습을 위해 전처리 합니다.

우리는 호흡을 할 때 생기는 미세한 변화를 이용하여 호흡수를 추정하려고 노력합니다 [8]. 우리가 제안하는 방법은 얼굴 RGB 비디오에서 추출한 얼굴 영역을 사용하여 호흡수를 추출하는 방법을 제안하는 것입니다.

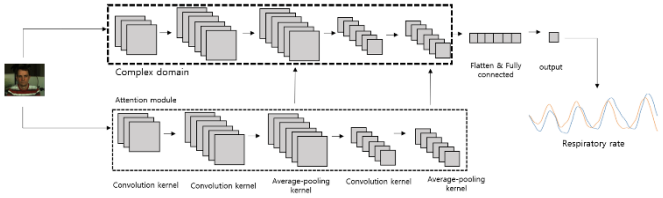


그림 2. Model architecture

그림 1과 같이 입력 데이터를 사용하여 복소수 입력을 구성하여 학습합니다. 그림 2와 같이 네트워크를 구성하여서 호흡수를 예측했습니다. 추가로 주의 모듈을 사용하여 이미지 자체에 대한 정보가 손실되지 않도록 했습니다. 결과적으로, 호흡수를 예측하고 신호로 표현할 수 있습니다.

3. 연구 결과

우리는 학습을 위해 PURE Dataset을 이용하여 학습을 위해 나머지 6가지 설정 중 첫 번째 영상만 사용하여 학습하고 테스트했습니다. 잡음이 가장 적었던 설정의 데이터가 이용했습니다. 순수 데이터 세트는 평균 절대 오차(MAE)와 루트 평균 제곱 오차(RMSE)에서 측정되었습니다.

CNN 네트워크를 사용하여 학습한 모델과 결과를 비교했습니다. 연구하는 과정에서 모델의 학습이 잘 되지 않았습니다.

우리가 제안한 모델은 일반적인 CNN 모델로 학습하는 것보다 더 좋습니다. 이러한 결과는 우리가 제안한 입력 방법과 복소수 도메인을 이용한 학습이 효과적으로 도움이 되었다는 것을 보여줍니다.

	MAE	RMSE
Complex-valued CNN	0.6771	1.0006
CNN	0.7778	1.0008

표 1. 호흡수 예측 성능 비교 표

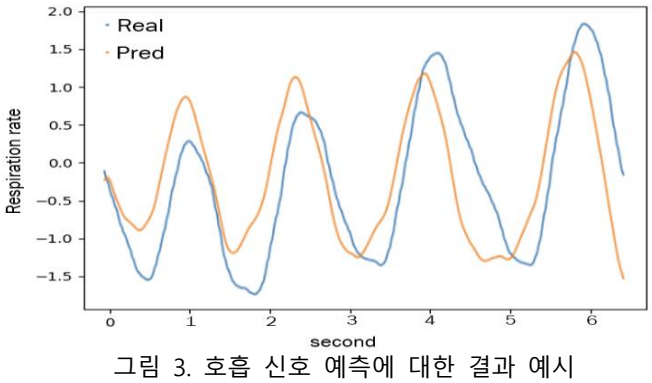


그림 3. 호흡 신호 예측에 대한 결과 예시

그림 3과 같이 호흡 신호를 예측할 수 있습니다. 이러한 결과를 통해 호흡수의 학습과 예측이 얼굴 이미지를 통해 이루어질 수 있음을 증명했습니다.

우리는 호흡수를 예측하는 모델을 제안하기 위해 얼굴 이미지를 사용하여 관심영역을 추출하고 복소수 도메인에서 학습했습니다. RGB 채널의 데이터를 이용하여 얼굴 영역을 통해 호흡 신호를 학습할 수 있음을 증명하였습니다.

비디오 데이터 세트는 실험의 움직임과 조명 환경에 민감합니다 [9]. 이 문제를 해결하기 위해서는 다양한 연구가 필요합니다. 이 연구는 극단적으로 제안된 비디오 데이터를 통해서만 입증되었습니다. 이 제시된 환경은 제안된 모델의 실용적인 사용의 한계가 있을 수 있습니다. 이후 연구를 통해 움직임과 조명 노이즈에 견고한 호흡수 추정 방법에 대한 연구가 진행되어야 합니다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국과학기술일자리진흥원의 지원을 받아 "디지털 헬스케어를 위한 블록체인 융합 원격임상시험 서비스 개발" 과제로서 수행된 연구(No. 1711179046)이며, 이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구이며(NRF-2017R1A5A1015596), 이 논문은 2022년도 정부(과기정통부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. RS-2022-00165231)

5.참고 문헌

[1] N. Lurie and B. G. Carr, “The role of telehealth in the medical response to disasters,” JAMA internal medicine, vol. 178, no. 6, pp. 745–746, 2018

[2] D. Lupton, “The digitally engaged patient: Self-monitoring and self-care in the digital health era,” Social Theory & Health, vol. 11, no. 3, pp. 256–270, 2013

[3] AL-Khalidi, Farah Q., et al. "Respiration rate monitoring methods: A review." Pediatric pulmonology 46.6 (2011): 523-529.

[4] Osathitporn, Pongpanut, et al. "RRWaveNet: A Compact End-to-End Multi-Scale Residual CNN for Robust PPG Respiratory Rate Estimation." IEEE Internet of Things Journal (2023).

[5] Bassey, Joshua, Lijun Qian, and Xianfang Li. "A survey of complex-valued neural networks." arXiv preprint arXiv:2101.12249 (2021).

[6] Ferrari, Alessio, Giorgio Oronzo Spagnolo, and Stefania Gnesi. "Pure: A dataset of public requirements documents." 2017 IEEE 25th International Requirements Engineering Conference (RE). IEEE, 2017.

[7] L. Kong, Y. Zhao, L. Dong, Y. Jian, X. Jin, B. Li, Y. Feng, M. Liu, X. Liu, and H. Wu, “Non-contact detection of oxygen saturation based on visible light imaging device using ambient light,” Optics express, vol. 21, no. 15, pp. 17 464–17 471, 2013.4

[8] A. Challoner, “Photoelectric plethysmography for estimating cutaneous blood flow,” Non-invasive physiological measurements, vol. 1, pp. 125– 151, 1979.

[9] P. D. Mannheimer, “The light–tissue interaction of pulse oximetry,” Anesthesia & Analgesia, vol. 105, no. 6, pp. S10–S17, 2007.

P-127

확산 모델 기반 생성 이미지를 활용한 뇌 종양 이상치 탐색

한지용[1*], 김수정[1], 양수[2], 임상헌[1], 김다엘[1], 이원진[1,2,3]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[2]

서울대학교 치과대학 영상치의학교실[3]

Diffusion Models-based Synthetic Image-guided Anomaly Detection in Brain MRI images

Jiyong Han[1], Sujeong Kim[1], Su Yang[2], Sang-Heon Lim[1], DaEl Kim[1], Won-Jin Yi[3]

[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 Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, South Korea

*jiyong@snu.ac.kr

Abstract

We propose a denoising diffusion probabilistic models (DDPM) -based synthetic image-guided anomaly detection scheme which composes of a reconstruction network and classifier. The reconstruction network generates synthetic normal images from either normal or abnormal. The classifier takes a pair of samples and reconstructed synthetic images generated by DDPM as input. The proposed approach achieved an area under the curve performance of 88.4%.

1. 연구 배경

기계학습을 활용한 의료 영상 진단은 다양한 분야에서 높은 성능을 보이고 있어 주목 받고 있다. 그러나 의료 데이터 특성상 정상 데이터와 병변 데이터 사이의 불균형이 심해 일반화된 심층신경망을 학습하는 것에 어려움이 존재한다. 때문에 적은 데이터로 학습시키는 준지도학습, 약지도학습 및 정상 데이터로만 학습 후 비정상 데이터를 탐지하는 이상치 탐색 등의 학습 방법론에 대한 연구가 활발하게 진행중이다[1,2,3].

이상치 탐색은 네트워크를 학습하는 과정에서는 병변이 없는 정상데이터로만 학습하고 평가하는 단계에서 병변이 포함된 데이터를 분류할 수 있도록 한다.

본 실험에서는 뇌 magnetic resonance imaging (MRI) 영상에서 종양이 존재함을 판단할 수 있도록 Diffusion 모델을 기반으로 종양이 포함된 데이터에서 형태는 유지하며 종양이 없는 영상을 생성하고 이를 기반으로 판단하는 인공신경망을 학습하여 정상 데이터만으로도 비정상 데이터를 판단할 수 있는 인공 신경망을 구축하였다.

2.연구 방법

실험에 사용된 뇌 MRI 영상은 Kaggle에 공개된 데이터셋을 사용하였으며 정상 데이터는 100장, 종양이 포함된 데이터는 136장으로 구성되어 있다.

제안하는 방법론은 Diffusion 모델로 입력 데이터에 대한 정상 데이터를 생성하고 입력 데이터와 생성한 데이터 쌍을 입력으로 받는 분류 모델로 구성하였다. 제안하는 방법론은 그림 1. 에서 나타내고 있다.

Diffusion 모델[4]은 생성 모델의 한 종류로 입력 데이터에 순차적으로 노이즈를 더해 최종적으로 데이터의 분포가 가우시안 분포와 같도록 하는 순방향 프로세스 q 와 가우시안 노이즈로부터 입력 데이터로 노이즈를 제거하는 역방향 프로세스 p_θ 로 구성되어 있다. 입력 데이터에 노이즈를 더해 가우시안 노이즈로 변환하는 과정은 선언한 스케쥴 $B_1, \dots B_T$에 의해 결정되며 다음 수식과 같다.

$$q(x_t|x_{t-1}) := \mathcal{N}(x_t; \sqrt{1-\beta_t}x_{t-1}, B_t\mathbf{I}).$$

x는 입력 데이터를 나타내며 t는 스케쥴 중 임의의 순서를 의미한다. x는 아래 수식으로 노이즈를 더해 생성한다.

$$x_t = \sqrt{\bar{\alpha}_t}x_0 + \sqrt{1-\bar{\alpha}_t}\epsilon, \text{with } \epsilon \sim \mathcal{N}(0, \mathbf{I}).$$

$a := 1 - B$로 $\bar{a} := \prod_{s=1}^{t} a_s$를 따른다. 역방향 프로세스 p_θ는 파라미터 θ에 의해 최적화되는 학습 모델로 U-net[5]의 형태를 띄고 있다. p_θ는 아래 수식으로 정의된다.

$$p_\theta(x_{t-1}|x_t) := \mathcal{N}(x_{t-1}; \mu_\theta(x_t, t), \Sigma_\theta(x_t, t)).$$

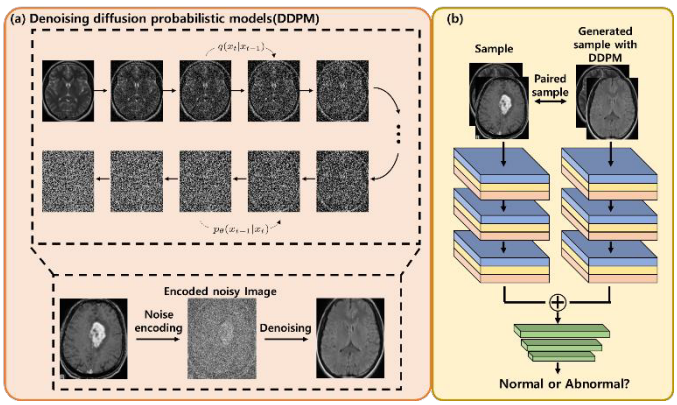


그림 1. Diffusion 기반 생성 데이터를 사용한 이상치 탐색 방법론. (a)는 정상 뇌 MRI 데이터로 학습한 Diffusion 모델로 입력 데이터에 대한 정상 데이터를 생성한다. (b)는 입력 데이터와 생성된 데이터를 입력으로 받아 정상과 비정상을 판단한다.

분류 모델은 일반적인 합성 곱 신경망을 병렬 구조로 구성하여 입력 데이터와 생성된 데이터로부터 각각 특징을 추출하고 추출한 특징들의 각 원소 별 합 결과를 다중 퍼셉트론에 전달한다. 다중 퍼셉트론에서는 입력된 특징 맵으로 정상과 비정상을 판단한다. 분류 모델 또한 정상 데이터로만 학습이 수행되었다. 비정상에 대한 데이터는 정상 데이터에서 임의의 위치에 원을 생성하고 임의의 값으로 채운 후 elastic transform으로 형태를 변형하여 생성 후 학습에 사용하였다.

본 실험에 제안된 네트워크들은 파이토치 프레임워크를 사용하여 학습되었다. Diffusion 모델과 분류 모델은 각각 배치 크기 32와 8, Adam 최적화기를 사용하여 학습률 1e-4와 1e-3의 크기로 20,000번, 100번 학습하였다.

3. 연구 결과

제안하는 Diffusion 모델 기반 생성 데이터를 사용한 이상치 탐색 방법론으로 학습한 결과 성능은 표 1과 같다.

표 1. 정상, 종양 데이터에 대한 분류 평가 결과

Accuracy	AUC score	Sensitivity
89.7%	88.4%	93.4%

정상 데이터 10장과 종양이 포함된 데이터 136장이 평가에 사용되었다. 분류 성능 89.7% (area under the curve) AUC 88.4%와 민감도(sensitivity) 93.4%의 성능을 달성하였다.

4. 결론

본 실험에서는 일반적으로 정상 데이터와 병변이 존재하는 데이터의 불균형이 큰 의료 데이터에서 활용될 수 있는 Diffusion 모델 기반 이상치 탐색 방법론을 제안한다. 제안하는 방법론을 뇌 MRI 영상에 적용하여 비정상 데이터에 대한 진단 성능 93.4%와 전체 분류 성능 89.7%를 보였다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611). This work was also 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) (Project Number: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147,1711194231,KMDF_PR_20200901_0011).

5.참고 문헌

[1] Nakao, Takahiro, et al. "Unsupervised deep anomaly detection in chest radiographs." *Journal of Digital Imaging* 34 (2021): 418-427.

[2] Wolleb, Julia, et al. "Diffusion models for medical anomaly detection." *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention–MICCAI 2022: 25th International Conference, Singapore, September 18–22, 2022, Proceedings, Part VIII*. Cham: Springer Nature Switzerland, 2022. [3] J. Cheulhee, and A. D. Ellington. "Diagnostic applications of nucleic acid circuits." *Accounts of chemical research,* Vol 47, No.6, p1825-183, 2014.

[3] Wyatt, Julian, et al. "Anoddpm: Anomaly detection with denoising diffusion probabilistic models using simplex noise." *Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. 2022.

[4] Ho, Jonathan, Ajay Jain, and Pieter Abbeel. "Denoising diffusion probabilistic models." *Advances in Neural Information Processing Systems* 33 (2020): 6840-6851.

[5] Ronneberger, Olaf, Philipp Fischer, and Thomas Brox. "U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation." *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2015: 18th International Conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, Proceedings, Part III 18*. Springer International Publishing, 2015.

Developed Brain MRI Synthesis using Enhanced Denoising Diffusion Probabilistic Models from Brain PET and CT scans

Yu Jin Seol[1,2,3] and Jae Sung Lee[1,2,3,4]
Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University Graduate School, Seoul, Korea[1]
Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University Graduate School, Korea[2]
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Korea[3]
Brightonix Imaging Inc., Seoul, Korea[4]

Abstract

Denoising diffusion probabilistic models (DDPM) has shown superior performance in image synthesis for various fields. In this study, we propose an enhanced DDPM framework with the joint probability for synthesizing brain MRI from brain PET/CT. Although MRI and PET/CT provide complementary information to diagnose brain diseases, imaging both can be costly and time-consuming. Also, synthesizing MRI from PET/CT including structural details has not been extensively studied. We achieved significant performance of proposed network compared with U-Net and cGAN in various input.

1. Introduction

Brain magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scans are commonly used in clinical neurology for accurate diagnosis and treatment planning of brain disorders [1]. Both PET/CT and MRI provide distinct non-invasive methods to obtain complementary information for the diagnosis of brain-related conditions. While PET/CT is capable of revealing metabolic activity, MRI provides high-resolution structural information, which have been shown to be valuable in various clinical applications related to the brain. Nevertheless, there are limitations in terms of elevated expenses and prolonged duration of image acquisition when patients undergo both aforementioned imaging modalities. Hence, in recent, studies have been directed towards synthesize medical images of a missing modality by combining scanned image information, including PET/CT and MRI. In particular, as MRI offers higher resolution including more detailed structural and anatomical information of brain compared to others, the studies of advanced generative network are required to synthesize MRI from PET/CT data.

Recently, the diffusion models have shown remarkable progress, surpassing conventional generative network in performance [2]. Denoising diffusion probabilistic model (DDPM) trains a series of the inverse probability distribution to make the training process tractable. It allows the network to synthesize new images from the noisy images at each step of the learning process and minimizes the difference between added noisy image and the ground truth images (GT) [3]. Consequently, we incorporated the DDPM model and a developed loss function for enhanced DDPM model to improve the quality of 3D MRI image synthesis from PET/CT. The performance of the proposed model was then compared and analyzed with U-Net and conditional generative adversarial network (cGAN), which resulted in significantly improved results. Therefore, this study proposes an enhanced DDPM network for synthesizing MRI to provide better conditions for diagnosing and planning treatment for various brain diseases such as neurological disorders, tumors, and vascular diseases in a missing MRI environment.

2. Methods and materials

The diffusion model is a notable generative model, which predicts the gradient of the log probability density with respect to the input data during the training process. Building upon this framework, we aim to generate synthetic MRI images from PET/CT scans. In order to provide conditions to the training model for obtaining the expected results, we utilized the joint probability distribution. We estimated the probability distribution of MRI (x_{MRI}) conditioned on PET and CT ($x_{PET/CT}$) as $p(x_{MRI}, x_{PET/CT})$. Fig 1 shows our overall process of DDPM with joint distribution.

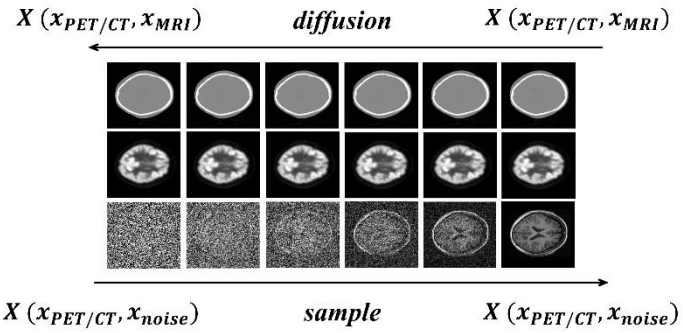


Fig 1. Flowchart of DDPM with joint distribution

For an input image X_i, the forward process as diffusion adds Gaussian noise based on the cosine noise schedule on T steps. The diffusion process can be expressed by the following equation (1).

$$X_{i+1} = X_i + G(x, y, z)^T,\ i = 1,2,\dots,N-1 \qquad (1)$$

X_i is the *i-th* perturbed data and G(x,y,z) means standard gaussian distribution as noise scales.

The sample process is trained through the optimization of the model parameters by predictor and corrector as general Generative Adversarial Network (GAN). The predictor performs sampling in reverse diffusion (from the joint distribution of noise and PET/CT to the distribution of MRI). It is as following equation (2).

$$X_i = X_{i+1} - f_{i+1}(X_{i+1}) + g_{i+1}(X_{i+1})g_{i+1}(X_{i+1})^T s_\theta * (X_{i+1}, i+1) + g_{i+1}(X_{i+1})z_{i+1} \quad (2)$$

f_{i+1} defines the drift coefficient of X_i. g_{i+1} defines the diffusion coefficient of X_i. $s_\theta * (X_{i+1}, i+1)$ denotes $\nabla X_i log p_t(X_i)$ and can be calculated by U-Net. $p_t(X_i)$ means the distribution of X_i. z_{i+1} is the Wiener process having a Gaussian distribution. Also, corrector is Langevin dynamics which estimates the sample by equation (3). ε is step size of train.

$$X_i = X_{i+1} + \varepsilon s_\theta(X_{i+1}, i+1) + \sqrt{2\varepsilon} z \quad (3)$$

In this study, L1 loss and proposed loss function were integrated into the generator of training process to investigate neighboring pixels and mitigate outliers. The proposed loss function is described as equation (4)

$$L(X_i) = \sum_{x,y,z} \left\{ \begin{matrix} (|X_{i_{x,y,z}} - X_{i_{x-1,y,z}}|)^2 + (|X_{i_{x,y,z}} - X_{i_{x+1,y,z}}|)^2 \\ + (|X_{i_{x,y,z}} - X_{i_{x,y-1,z}}|)^2 + (|X_{i_{x,y,z}} - X_{i_{x,y+1,z}}|)^2 \\ + (|X_{i_{x,y,z}} - X_{i_{x,y,z-1}}|)^2 + (|X_{i_{x,y,z}} - X_{i_{x,y,z+1}}|)^2 \end{matrix} \right\} \quad (4)$$

This study utilized 18F-FDG PET/CT and T1w MRI scans of normal patients acquired at Seoul National University Hospital. A total of 94 pairs (84 for training and 10 for validation) were registered and resized to a size of 128×128×128. To overcome the prolonged training time and computational power requirements of the DDPM approach, the study was trained by a 2.5-dimension (128×128×8) and subsequently reconstructed for evaluation.

The performance of the proposed model was then compared with U-Net and cGAN with the brain extracted. Moreover, a comparative analysis of the results was conducted on the proposed network when PET, CT, and PET/CT scans were used as input data, respectively.

3. Results and Discussion

In this study, structural similarity index (SSIM) and peak signal to noise ratio (PSNR) were calculated to evaluate image quality on brain region. We contrasted our model with U-Net and cGAN for MRI synthesis using PET and CT. Proposed model was also assessed depending on the type of input. The experimental results are shown in Fig 2.

Our trained model achieved the highest performance with an average PSNR of 30.68 and SSIM of 0.951 compared to others, which synthesized anatomical details in the brain region. In addition, all brain tissues synthesized by the proposed model were well segmented with a quantitative evaluation of 0.847 DSC in GM and 0.903 DSC in WM on average.

CT, PET, and PET/CT were relatively set as guidance for conditions to the proposed model. The average PSNR and SSIM were 28.61 and 0.941 for CT-only, 28.92 and 0.947 for PET-only used. We demonstrated that using both PET/CT modalities is the optimal environment setting for training of our study.

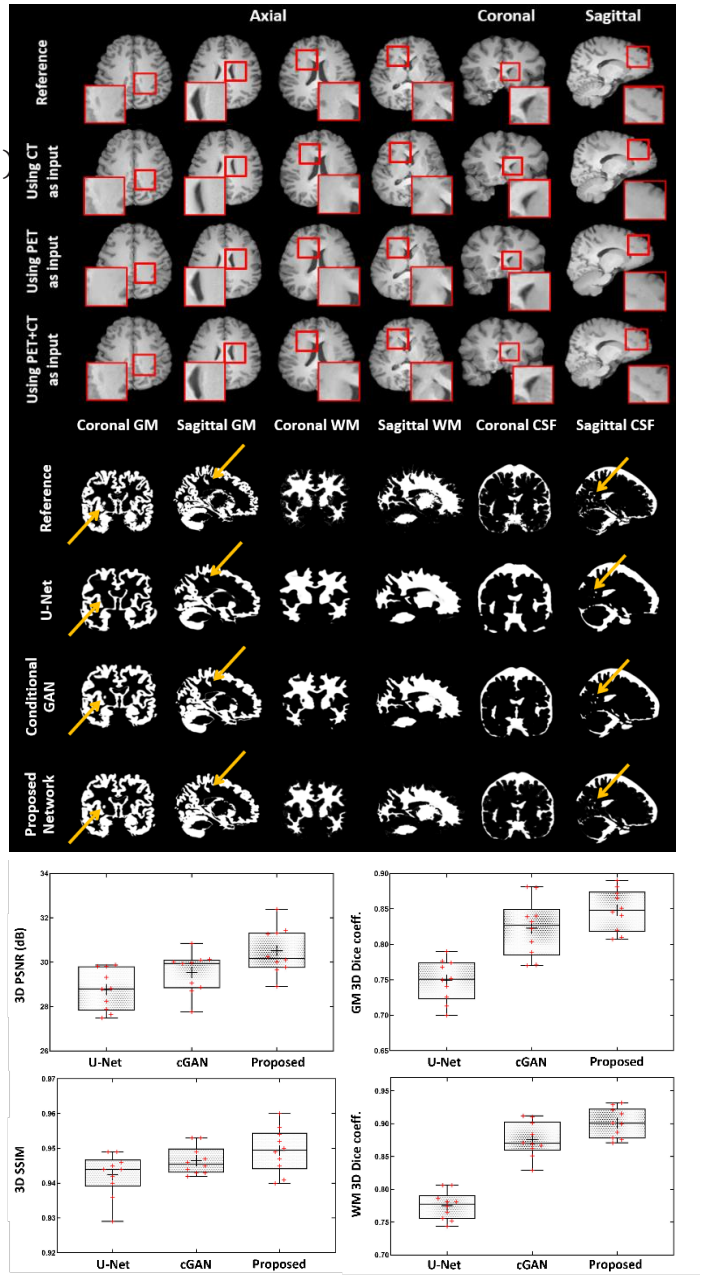


Fig 2. Results of comparative analysis. Synthesized slices of multiplanar view (Top); Segments of different brain tissue types from synthesized images (Middle); Results of PSNR and SSIM of the different synthesizing methods are on the right. 3D DSC between GT and synthesized in GM and WM are on the left (bottom).

4. Summary and conclusion

This study synthesizes MRI from PET/CT using a denoising diffusion probabilistic model based on the joint probability distribution. The proposed generative model is much more accurate than previous generative models and shows high potential for image synthesis of cross-modalities. In future work, we will develop the cross-modality image synthesis by DDPM with joint probability distribution to accelerate the training time, which is generally considered a limitation of 3D diffusion models, and further to effectively restore even lesions on abnormal patients' images.

5. References

[1] Solnes, L. B., Jones, K. M. & Javadi, M. S. "Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT versus MRI in the setting of antibody-specific autoimmune encephalitis." Journal of Nuclear Medicine, Vol. 58, No. 8, pp. 1307-1313, 2017.

[2] Dhariwal, P., & Nichol, A. "Diffusion models beat gans on image synthesis." Advances in Neural Information Processing Systems, Vol. 34, pp. 8780-8794, 2021.

[3] Ho, J., Jain, A., & Abbeel, P. "Denoising diffusion probabilistic models." Advances in Neural Information Processing Systems, Vol. 33, pp. 6840-6851, 2020.

P-129

CBCT 영상에서 해부학적 구조물 분할을 위한 지식증류 기반의 CNN

임상헌[1*], 양수[2], 한지용[1], 김수정[1], 유지용[2], 이원진[1,2,3]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[2]

서울대학교 치과대학 영상치의학교실[3]

Knowledge Distillation-based CNN for Anatomical Structure Segmentation in CBCT images

Sang-Heon Lim[1*], Su Yang[2], Jiyong Han[1], Sujeong Kim[1], Ji-Yong Yoo[2], Won-Jin Yi[1,2,3]

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Seoul, South Korea[1]

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

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University, Seoul, South Korea[3]

[*]smion123@snu.ac.kr

Abstract

Accurate multi-anatomy segmentation on cone-beam CT is necessary for preoperative surgical planning in dentistry. However, due to the class imbalance problem, it is still challenging to develop deep learning-based strategies for multi-anatomy segmentation. In this paper, we present a knowledge distillation-based approach for convolutional neural network optimization, which enables efficient training for multi-anatomy segmentation on cone-beam CT.

1. Introduction

콘-빔 컴퓨터단층촬영(cone-beam computed tomography, CBCT) 영상은 치의학 분야에서 주로 사용되는 방사선 촬영기술 중 하나이며, 악교정, 임플란트 수술, 등의 술전(preoperate) 계획 및 분석 단계에서 중요한 해부학적 정보를 제공한다[1]. 따라서, CBCT 영상에서 해부학적 구조의 정확한 분할과 분석은 임상적 의사결정을 위해 선행되어야 하는 중요한 작업이다.

딥러닝 기법은 다양한 의료 영상 분할 작업에서 뛰어난 성능을 보여주고 있다. 그러나, 멀티-클래스 분할 작업에서 신뢰할 수 있는 해부학적 구조의 분할 결과를 얻기 위해서는 네트워크의 깊이와 너비의 최적화, 손실 함수의 재정의, 등 다방면에서 네트워크의 설계를 개선할 필요가 있다. 그러나, 이러한 전략을 적용함에도 불구하고, 멀티-클래스 해부학 구조 분할 작업에서 신뢰할 수 있는 결과를 얻는 것에는 여전히 한계가 있다. 특히, 크기가 작거나 경계부의 대조도가 낮은 특징을 가진 해부학적 구조물은 네트워크에서 다른 다양한 해부학적 요소와 함께 학습할 경우, 다른 해부적 구조물에 과적합(overfitting)되는 경향이 있다. 따라서 본 연구에서는 CBCT 영상에서 네 가지 해부학적 요소를 동시에 분할하기 위해 지식 증류(knowledge distillation, KD) 기반의 네트워크 학습 전략을 제안한다[2].

2-1. Materials

본 연구에서는 서울대학교치과병원에 진료를 위해 방문한 30명의 환자에 대한 CBCT 영상을 사용하였다 (IRB number: ERI18001). 30건의 증례에 대한 CBCT 영상은 총 20,744장의 2차원 영상으로 구성되어 있으며, 6:2:2의 비율로 증례를 나누어 학습, 검증, 시험 데이터셋으로 나누었다. 하악골, 상악골, 하악관, 상악동에 해당하는 정답 레이블 생성을 위해 구강악안면 방사선 전문의의 수동 분할 결과를 사용하였다.

2-2. Network

지식 증류 기반의 네트워크를 설계하기 위해 교사 네트워크는 EfficientNet-B4 기반의 U-Net, 학생 네트워크는 ResNet18 기반의 U-Net을 채용하였다. 다른 해부학적 구조에 비해 상대적으로 크기가 작고 불규칙적인 형태를 가진 하악관에 대한 분할 성능을 높이기 위해, 하악관 영역에 대해서만 학생 네트워크에게 지식 증류를 수행하였다. 하악관 분할을 위한 네트워크는 네 개의 해부학적 구조물을 동시에 분할하기 위해 학생 네트워크와 동일한 구조를 가진 멀티-클래스 분할 네트워크에 전이 학습하였다(그림 1).

2-3. Training Setup

CBCT 영상은 2차원 횡단면으로 나누어 학습에 사용하였으며, 256×256 크기로 샘플링 하였다. 아담(Adam) 최적화 기법을 이용하였다. 실험에 사용된 손실함수는 포컬(focal) 손실함수와 다이스 유사도(dice similarity coefficient, DSC) 손실함수를 합연산한 값으로 사용하였다. 또한, 지식 증류에 사용된 온도(temperature)값과 알파(alpha)값은 10과 0.5로 설계하였다. 동일한 조건에서 네트워크 간의 성능 비교를 위하여 출력 레이어에서의 활성화 함수는 시그모이드(sigmoid)로 통일하였다.

3. Results & Discussion

표 1에서 교사(teacher) 네트워크, 지식 증류기법을 적용한 학생 네트워크(with KD), 지식 증류기법을 적용하지 않은

학생 네트워크(w/o KD)의 하악관 분할 성능을 제시하였다. 해당 네트워크들은 하악관 단일-분할을 수행하도록 설계되어 있다. 지식 증류 기반의 네크워크는 지식 증류를 적용하지 않은 비교하여 DSC값에서 11.00% 우세한 하악관 분할 결과를 출력하였다. 분할 성능을 평가하기 위해 정밀도(precision), 재현율(recall), DSC를 사용하였다.

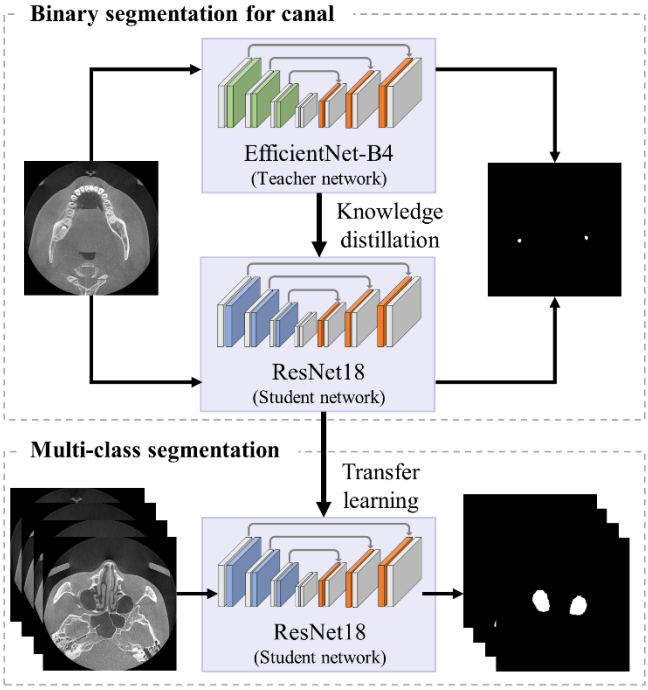


그림 1. 지식 증류 기반 네트워크 설계의 순서도

표 1. 하악관 분할 네트워크의 성능 비교 평가

	Binary segmentation for canal		
	Precision	**Recall**	**DSC**
EfficientNetB4 (teacher)	0.929 ± 0.143	0.912 ± 0.170	0.912 ± 0.163
ResNet18 w/o KD	0.561 ± 0.334	0.470 ± 0.299	0.494 ± 0.302
ResNet18 with KD	0.742 ± 0.303	0.544 ± 0.300	0.604 ± 0.286

표 2 에서는 왼쪽에서부터 하악골, 상악골, 하악관, 상악동에 대한 각 네트워크의 DSC 평가지표를 제시하였다. 지식 증류 전략을 적용한 네트워크는 DSC 값에서 평균 6.76%의 우세한 멀티-클래스 분할 성능을 얻었다. 특히, 하악관 분할 작업에서는 지식 증류 기반의 네트워크가 20.70%의 향상된 DSC 값을 얻었다.

표 2에서 EfficientNet-B4 기반의 U-Net의 멀티-클래스 분할 결과는 지식 증류를 위한 교사 네트워크로써 사용되지 않았으며, 지식 증류 기반의 네트워크와 성능비교를 위하여 제시하였다. 지식 증류 전략을 적용한 ResNet18 기반의 U-Net은 EfficientNet-B4 기반의 U-Net보다 상대적으로 적은 수의 학습 파라미터를 가짐에도 불구하고, 멀티-클래스 분할 작업에서 평균 2.90% 향상된 DSC 값을 얻었다.

표 2. 멀티-클래스 분할 작업에서 네트워크 성능의 비교

	Mandibular bone	**Maxillary bone**	**Mandibular canal**	**Maxillary sinus**
EfficientNet B4	0.994 ± 0.004	0.880 ± 0.109	0.411 ± 0.279	0.931 ± 0.117
ResNet18 (w/o KD)	0.994 ± 0.001	0.857 ± 0.161	0.396 ± 0.283	0.916 ± 0.162
ResNet18 (with KD)	0.994 ± 0.001	0.809 ± 0.258	0.603 ± 0.286	0.912 ± 0.163

6. Conclusion

본 연구에서는 CBCT 영상에서 클래스 불균형으로 인한 과적합 문제를 해결하기 위해 특정 해부학적 구조에서만 지식 증류를 수행하는 네트워크 학습 전략을 제안하였다. 의료 데이터에서 쉽게 발생할 수 있는 클래스 불균형 문제를 제안한 네트워크 학습 전략을 이용하여 개선할 수 있을 것으로 기대한다.

5. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611). This work was also 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) (Project Number: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147), (Project Number 1711194231, KMDF_PR_20200901_0011).

6.References

[1] Jacobs, R., Salmon, B., Codari, M. et al. Cone beam computed tomography in implant dentistry: recommendations for clinical use. *BMC Oral Health*. 18, 88 (2018).

[2] Xu P, Kim K, Koh J, Wu D, Rim Lee Y, Young Park S, Young Tak W, Liu H, Li Q. Efficient knowledge distillation for liver CT segmentation using growing assistant network. *Phys Med Biol*. 2021 Nov 26;66(23).

P-130

트랜스포머를 이용한 스켈레톤 데이터 기반 행동 분류 모델

원지환[1], 박철수[*]
광운대 컴퓨터 공학과[1*]

Human Action Recognition Based on Skeleton Data using a Transformer Model

Jihwan Won[1], Cheolsoo Park[*]
School of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea
wjh5597486@gmail.com

Abstract

Recently, models utilizing neural networks have been applied in various fields such as character recognition and image classification[1]. In particular, transformer models based on attention have shown performance that can replace traditional recurrent models[2], and have been applied in various fields such as vision[3] and recommendation systems[4], expanding their scope. As computer vision technology and neural models continue to evolve, technologies that infer and predict current states through video are gaining attention[5]. Among them, autonomous driving is one of the most prominent technologies, and technologies that analyze human behavior and predict paths for complete autonomous driving are gaining attention. This paper aims to classify human behavior using coordinate data collected through video or sensors. The skeleton extracted through sensors has 2D or 3D coordinate data depending on the type of sensor. These coordinates are represented as a single graph, and features are extracted through a graph convolutional network to propose a system that classifies human behavior using the structure of the vision transformer.

1. 연구 배경

최근, 뉴럴 네트워크를 활용한 모델들은 글자 인식, 이미지 분류 등 다양한 곳에 활용되고 있다[1]. 특히, 어텐션을 기반으로한 트랜스포머 모델은 종래의 Recurrent 모델을 대체할 수 있을 만한 성능을 보여주었으며[2], Language 분야를 벗어나 Vision 분야[3], 추천 시스템[4] 등 다양하게 응용되어 그 영역을 확장해 가고 있다.

컴퓨터 비전 기술과 뉴럴 모델이 발전함에 따라 비디오를 통해 현재 상태를 추론하고 예측하는 기술이 주목받고 있다[5]. 그 중 자율 주행은 최근에 가장 주목 받는 기술 중에 하나 이며, 완전한 자율 주행을 위해 사람의 행동을 분석하고 경로를 예측하는 기술이 주목받고 있다.

이 논문에서는 비디오 혹은 센서를 통해 수집된 좌표 데이터를 이용하여 사람의 행동을 분류하고자 한다. 센서를 통해 추출된 스켈레톤은 센서의 종류에 따라 2D 혹은 3D 좌표계의 데이터를 갖고 있다. 이렇게 생성된 좌표는 하나의 그래프로 표현되며, 이러한 그래프 구조를 나타내기위해 Graph Convolution Network로 특징을 추출하고, Vision Transformer의 구조를 이용하여, 사람의 행동을 분류 할 수 있는 시스템을 제안한다.

2.연구 방법

실험에 사용된 데이터 셋은 NTU RGB+D-60으로, 이 데이터셋은 40명의 피험자의 skeleton 시계열 데이터로 이루어져 있으며, 60개의 행동 클래스를 가지고 있다. 하나의 데이터는 300의 시간 축 차원을 가지고 있고 각 시간마다 25개의 조인트의 위치인 x, y, z값을 가지고 있다(1).

이 데이터 셋에 대한 성능을 검증 하기 위한 데이터 셋으로 Cross-view와 Cross-Subject의 두 가지 선택지가 있다. Cross-view는 하나에 행동에 대해 다른 각도에서 측정된 데이터이며, Cross-Subject는 test set과 train set의 피실험자가 서로 다르다.

Transformer 모델 중 ViT(Vision-transformer)의 구조를 활용하였다. ViT는 image processing을 위해 Transformer의 encoder만 분리하여 images를 패치 단위로 나누어 Token화 하여 Token 사이의 self-attention을 구하여, 특징을 추출할 수 있도록 제안되었다.

이 논문에서 제안된 모델은 하나의 시퀀스 안에서, 각각의 포즈를 하나의 패치로 가정하고, 이러한 패치들간의 어텐션을 통해 새로운 패치 정보를 추출하고, 이렇게 추출된 패치 정보를 통해 시퀀스의 클래스를 예측한다.

$$x_i \in \mathbb{R}^{J \times D} \qquad (1)$$
$$J: Joints,\ \ D: x, y, z\ coodinate$$

사람의 스켈레톤은 그래프의 구조를 띄고 있으므로, Convolution 연산을 통해 새로운 피쳐를 출력하도록 한다, 이를 위해 입력 x에 대해 Graph Convolution을 이용하며, 이때 2차원 Convolution을 사용하여 Spatial한 정보 뿐만 아니라 Time축의 Temporal 정보를 같이 추출하도록 한다(2).

$$F_i = GCN(x_i) \qquad (2)$$

이렇게 생성된 피쳐(토큰)를 이용해 대해 (3)과 같이 Query, Key, Value를 생성하고, Query와 transpose(Key)의 행렬곱에 Softmax를 취하고 Attention map을 만든다.

$$Score(Q, K) = Softmax\,(Q, K)/\sqrt{d} \qquad (3)$$

Score를 Value값에 행렬곱한 값에 (4)와 같이 Feed Forward Network(FFN)에 입력하여, 각 패치별로 최종 결과값을 추출 한다.

여기서 ViT모델과 같이 입력 시퀀스의 마지막에 [CLS]

토큰을 미리 입력해두어, [CLS] 토큰의 최종 출력 값으로 클래스를 예측한다.

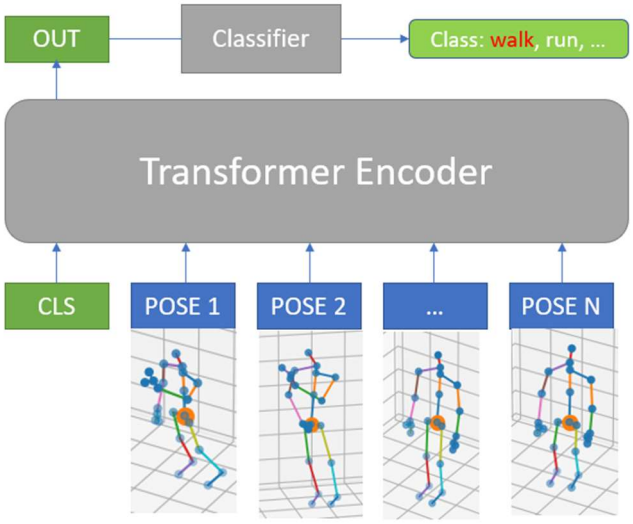


그림 1. Vision Transformer를 활용한 Class 예측 과정

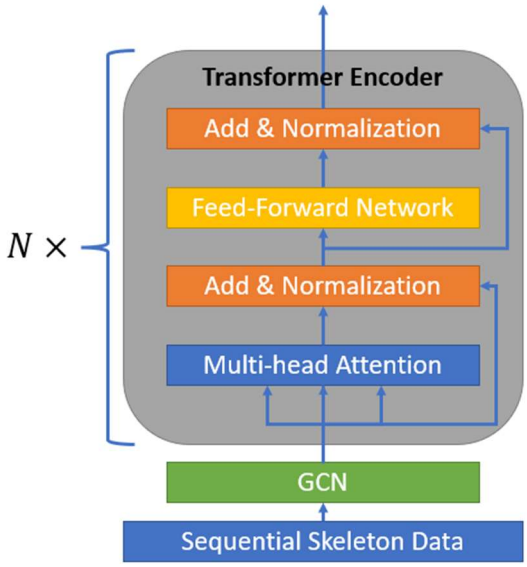


그림 2. Transformer Encoder 구조

3. 연구 결과

본 논문에서는 Skeleton 데이터를 이용하여 행동 분류 알고리즘을 제안 하였다. 두 개의 GCN 모델과 비교해 보았으며, 제안된 모델이 Cross-View와 Cross-Sub 테스트 모두, 더 높은 정확도를 보이는 것을 표 1 에서 확인 할 수 있다.

향후 연구에서는 다양한 Subjects 데이터에서 Subject 정보를 제거하는 방향으로 Cross-Sub 성능을 향상시키고 나아가 Domain adaptation에 활용 할 수 있는 방향으로 연구를 진행할 계획이다.

	Cross-View	*Cross-Sub*
ST-GCN[5]	88.3	81.5
RA-GCN[6]	93.6	87.3

표 2. NTU RGB+D-60 데이터셋에 대한 성능표

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(산업통상자원부)의 재원으로 한국산업기술평가관리원의 지원을 받아 수행된 연구임(RS2022-00154678)

5.참고 문헌

[1] Chorowski, Jan K., et al. "Attention-based models for speech recognition." Advances in neural information processing systems 28 (2015).

[2] Vaswani, Ashish, et al. "Attention is all you need." Advances in neural information processing systems 30 (2017).

[3] Dosovitskiy, Alexey, et al. "An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale." arXiv preprint arXiv:2010.11929 (2020).

[4] Sun, Fei, et al. "BERT4Rec: Sequential recommendation with bidirectional encoder representations from transformer." Proceedings of the 28th ACM international conference on information and knowledge management. 2019.

[5] Kong, Yu, and Yun Fu. "Human action recognition and prediction: A survey." International Journal of Computer Vision 130.5 (2022): 1366-1401.

[6] Yi-Fan Song, Zhang Zhang, Caifeng Shan, and Liang Wang. Richly activated graph convolutional network for robust skeleton-based action recognition. TSCVT, 31(5):1915–1925, 2020.

P-131

라이다 포인트 클라우드에서 로봇 관제 시스템을 위한 3D 객체 검출 네트워크

김고은[1*], 양수[2], 김준민[3†], 이원진[1,2,4†]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링[1]

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[2]

한성대학교 기계전자공학부[3]

서울대학교 치과대학 영상치의학 교실[4]

3D Object Detection Network for Robot Control System in LiDAR Point Clouds

Goeun Kim[1*], Su Yang[2], Jun-min Kim[3†], Won-Jin Yi[1,2,4†]

[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 Mechanical and Electronic Engineering, Hansung University, Seoul, South Korea,

[4]Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, South Korea

[†]Won-Jin Yi and Jun-min Kim are co-corresponding authors

[*]rhdms52@snu.ac.kr

Abstract

Since the COVID-19 pandemic, the lack of beds and medical staff has increased the burden on medical staff and research on AI-based robots equipped with autonomous driving systems and robot control seat systems due to complex hospital environments has increased. However, the existing robot control system method employs additional personnel or utilizes two-dimensional images, which has limitations in predicting collisions and is easy to identify faces, making it unsuitable in hospitals where the privacy anonymization process is essential. Therefore, this study proposes a three-dimensional object detection network that is effective for more personal information protection and real-time robot control. Our network model achieves the average precision score of 90.78. 68.73, and 87.56 for car, pedestrian, and cyclist on the test set.

1. 연구 배경

코로나19 대유행 이후, 병상과 의료진 부족으로 의료 업무 부담과, 환자 간 거리두기를 구현하기 위해 자율주행 시스템을 탑재한 인공지능 기반 로봇에 대한 수요가 증가하면서 이에 대한 연구 사례가 증가하였다[1]. 또한 의료 서비스의 질이 감소하면서 안내, 약물 전달 등 의료 서비스를 대신하는 로봇 개발에 대한 연구사례가 증가하고 있다[2]. 이러한 자율주행로봇은 병원에서 질병 진단을 위한 검체의 이송, 의료서비스 안내, 의료폐기물 이송 등 간단한 의료 업무에 대해 의료진을 대체할 수 있다. 하지만 병원 환경은 다수의 환자, 의료진 및 로봇이 혼재하고 있어 충돌 사고의 발생 확률이 높다.

이러한 환경적인 이유로 대부분의 자율주행 로봇은 로봇에 장착된 이미지 센서, 초음파 센서, 라이다 센서 와 같은 다양한 센서를 이용하여 충돌을 막는 알고리즘을 가지고 있다. 하지만 대부분의 로봇은 근거리 물체의 순간적인 위치를 기반으로 충돌을 예측한다.

따라서 원거리에 있는 사람, 환자 등의 움직임을 고려하여 로봇과의 충돌을 사전에 예방하는 시스템이 필요하다. 기존의 원거리 관제 시스템 방법으로는 추가 인력을 고용하는 방법과 2차원 이미지 센서를 가진 감시카메라 영상과 인공지능 기술을 이용하여 자율주행로봇의 주변 환경을 관찰하는 방법이 있다.

하지만 기존의 방법들은 인건비로 인한 병원 운영 비용 증가와 2차원 영상에서는 물체의 깊이 정보를 알 수 없어 충돌을 예측하는 데 한계가 있으며, 얼굴 식별이 용이하여 개인 정보 익명화 과정이 필수적이라는 단점이 있다.

본 연구에서는 개인 정보보호와 실시간 로봇 관제에 효과적인 3차원 객체 탐지 네트워크를 제안한다.

2.연구 방법

2.1. Materials

실험을 위한 학습 및 테스트 데이터셋으로는, open datasets인 KITTI dataset를 사용하였다[3].

인공지능의 학습 방식의 경우, 결과의 정확도 및 신뢰도에 있어, 입력 데이터에 대한 의존도가 높다. 또한 의료 인공지능 시스템은 인공지능 시스템의 실험 결과에 대한 신뢰도가 보장되는 것이 중요하다. 학습 네트워크에 적합하지 않고 적은 수량의 학습데이터를 사용하였을 때 얻은 실험 결과는, 의료 인공지능 시스템 적용에 있어 막대한 부작용을 초래할 수 있다.

의료 데이터의 경우, 전문 의료 인력을 통하여 데이터 수집이 이뤄지므로, 다른 데이터 수집 기간이 길고, 개인 정보 비식별화 작업이 필요하기 때문에 다른 데이터셋에 비해 상대적으로 데이터 수집에 어려움이 있다[4]. 따라서 본 연구에서는 정확한 학습 결과를 도출하기 위해, 의료 데이터를 대체하여, 대량의 open datasets인 KITTI dataset을 학습데이터로 사용하였다.

KITTI dataset은 RGB 카메라와 velodyne LiDAR 등의 센서가 장착된 차량으로 도시 지역에서 추출되어 다양한 분야에서 2D 및 3D 객체 인식 및 추적, 실외환경의 깊이 추정 분야에서 활용되고 있는 open datasets이다.

2.2. Network Architecture

3차원 객체 탐지 네트워크로는 포인트 클라우드 데이터를 이용한 3차원 객체 탐지 네트워크에 대한 논문 중 grid-based 방식과 Sparse convolution (SP Conv) 방식을 사용하여 연산량을 감소시키고, 실시간 탐지 성능이 뛰어난 것으로 알려져 있는 SECOND 네트워크를 사용하였다[5].

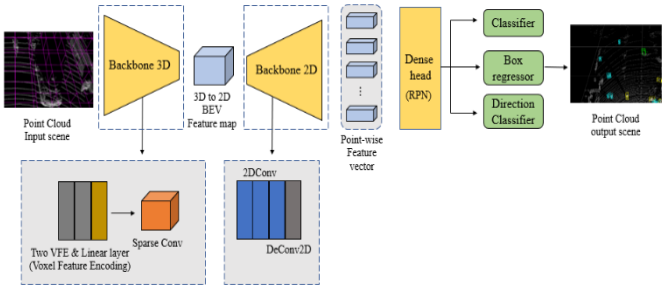


Figure 1. 3차원 객체 검출 네트워크 구조

2.3. Training setup

제안된 네트워크의 학습 데이터셋으로는, 총 7,481개의 포인트 클라우드가 사용되었고, train, validation, test로 다시 6:2:2의 비율로 분류되었다. Image size는 2D Convolution network 학습을 위해 256 x 256로 리사이즈하였다. Optimizer로는 ADAM과 one cycle scheduler을 사용하였다. Batch size는 4로 설정하였고, Learning rate와 weight decay는 각각 0.003과 0.01로 설정하였다.

Loss function은 총 4개의 loss function을 사용하였다. L_{cls}는 classification loss, $L_{\mathrm{reg-other}}$는 location과 dimension을 위한 regression loss, $L_{\mathrm{reg-\theta}}$은 novel angle loss, L_{dir}은 direction classification Loss이다[5]. Final loss function은 다음과 같다:

$$L_{\mathrm{final}} = -\beta_1 L_{cls} \ + \beta_2 (L_{reg-\theta} + L_{reg-other} + \beta_3 L_{dir})$$

이때, $\beta_1 = 1.0$, $\beta_2 = 2.0$, $\beta_3 = 0.2$ 설정하여 학습을 진행하였다. 제안된 네트워크의 검출 성능을 비교하기 위해 average precision을 계산하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서 제안한 네트워크의 성능은 단순한 SECOND 네트워크의 성능과 비교하였을 때, 더 높은 성능을 달성하는 것으로 나타났다. Table 1은 본 연구에서 제안한 네트워크의 객체 검출 성능을 나타낸다.

Table 1. 기본 SECOND 네트워크와 성능 비교 (Average precision).

Methods	Inference time (seconds)	Car	Pedestrian	Cyclist
Simple SECOND	0.05	79.37	46.27	56.04
Ours	0.03	90.78	68.73	87.56

4. 결론

본 연구에서는 개인 정보 비식별화가 필수적인 병원 내에서 개인 정보 보안과 충돌 방지 및 실시간 관제에 효과적으로 작동하는 객체 검출 네트워크를 제안한다.

본 연구에서 Adam optimizer를 사용하였을 때, 기존의 단순한 SECOND 네트워크보다 높은 검출성능을 나타내는 것을 확인하였다. 하지만 환자와 의료진, 로봇이 혼재하여 나타나는 의료 현장에 대한 LiDAR 데이터 셋과 의료 서비스 제공 목적의 자율주행 로봇 시스템에, 본 연구에서 제안한 네트워크를 실제로 적용하지 못했다는 점에서 제한점을 가진다. 추후 연구를 통해 앞선 연구 제한점을 보완한다면, 개인정보 보호 및 실시간 자율주행 로봇 관제 연구의 정확도가 더욱 향상될 것으로 기대된다.

5. Acknowledgements

이 논문은 정부(중소벤처기업부)의 재원으로 산학연 Collabo R&D사업의 지원을 받아 수행된 연구임(No. S3301224). This work was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (No.2023R1A2C200532611). This work also 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) (Project Number: 1711194231, KMDF_PR_20200901_0011, 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147).

6. 참고 문헌

[1] Lee Hyunjin. "Smart Changes in Medical Space."*Architecture institute of korea*, Vol 65. No.3, P26-27, 2021

[2] Sami Fauzan Ramadhan, Muhammad Taufik,Dessy Novita,Arjon Turnip. "Design of 2D LiDAR-based Indoor SLAM for Medical Robot Covid-19." *Artificial Intelligence and Mechatronics Systems* , P3-5, 2021.

[3] Yiyi Liao, Jun Xie, Andreas Geiger, "KITTI-360: A Novel Dataset and Benchmarks for Urban Scene Understanding in 2D and 3D." *IEEE*, Vol 45. No.3, P2-11, 2022.

[4] Youngtak Cho, Kiok Ahn. "Design and Implementation of Automated Detection System of Personal Identification Information for Surgical Video De-Identification." *Journal of convergence security*, Vol 19. No.5, P75-84, 2019.

[5] Yan Yan, Yuxing Mao, Bo Li, "SECOND: Sparsely Embedded Convolutional Detection." *Sensor*, Vol 18. No 10, 2018.

P-132

Generation of multi-tracer PET attenuation using zero-shot learning

Min Jeong Cho[1,2,3] Hyeong Seok Shim [1,2,3] and Jae Sung Lee[1,2,3,4]

[1]Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Seoul, Korea
[2]Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University Graduate School, Korea
[3]Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
[4]Brightonix Imaging Inc., Seoul, Korea

Abstract

In this study, we propose a novel zero-shot learning method to generate CT-derived attenuation maps from MLAA-derived attenuation maps using only FDG images. Unlike traditional tracer-specific methods that require a separate network for each tracer, this approach uses a single generator network that encodes the structural features of the input image and the style of the reference CT image to generate the attenuation map. We evaluated our method using clinical brain PET/CT scan datasets of three different tracers, and our proposed method outperformed tracer-specific networks trained on the same tracer in all evaluation metrics. Our method also produced highly comparable results for tracers that were not included in the training data. The results demonstrate the effectiveness of our zero-shot learning approach in generating multi-tracer PET attenuation maps, which can reduce computational costs and overcome limitations of network training due to insufficient data.

1. Introduction

PET (Positron Emission Tomography) imaging plays a crucial role in diagnosing and treating various medical conditions, including cancer, cardiovascular disease, and neurological disorders. However, attenuation correction is crucial for achieving high accuracy in PET images. Unfortunately, attenuation correction cannot be performed on PET images when transmission or CT data is unavailable. In such cases, an attenuation map is obtained by utilizing additional anatomical or morphological images. To address this limitation, recent studies have proposed utilizing deep learning to estimate an attenuation map or CT directly from PET images. In previous studies, specific models for each tracer in PET images were trained to generate attenuation maps. However, this approach is associated with two major limitations. First, computational resources are greatly increased as each tracer requires a separate network for training. Second, PET images with less commonly used tracers usually have a shortage of data, making it challenging to train a network. To address these limitations, we propose a zero-shot learning method for generating CT-derived attenuation (μ) maps from MLAA-derived attenuation (μ) maps using only FDG images. Unlike tracer-specific methods which require a separate network for each tracer, this approach encodes the structural features of the input image and the style of the reference CT image to generate the attenuation map, which is based on a generative adversarial network. This method addresses the problem of tracer characteristic overfitting that may arise in tracer-specific methods and enables attenuation correction for various tracers without requiring individual network training for each tracer, thus reducing computational costs. Moreover, this method can overcome the limitations of network training due to insufficient data.

2. Materials and Methods

Clinical brain PET/CT scan datasets of 18F-FDG (N=45), 18F-Florbetaben (N=17), and 18F-FP-CIT (N=17) acquired using Biograph mCT scanners were retrospectively analyzed, and used to train and test tracer-specific neural networks. To train the network to predict CT-derived μ-maps for each subject, 40, 15, and 15 subjects were utilized, respectively.

The aim of our study is to train a single generator G that can generate a multi-tracer attenuation map, given MLAA-derived μ-map $x \in X$ and the CT-derived μ-map $y \in Y$. y is the CT-derived μ-map corresponding to the input x, and $\hat{y}$ is another CT-derived μ-map that does not correspond to x. This is achieved by generating CT style vectors of a reference image (a non-corresponding CT-derived μ-map) and training G to reflect these style vectors. Our network consists of three modules, as depicted in Figure 1.

Generator: The generator G takes the MLAA-derived μ-map x and transforms it into an output image $G(x,s)$ that reflects the CT-derived μ-map style code $s = E(\hat{y})$ provided by the style encoder E. We inject s into G using adaptive instance normalization (AdaIN) [1].

Style Encoder: We use an encoder E to extract a style code $s = E(y)$ from a CT attenuation map y. The output of E is denoted as $E(\cdot)$. The feature s is transformed into a new 1-dimensional feature s' through global average pooling and a fully connected layer, where s was originally a 3-dimensional feature. This process is a common technique in deep learning for feature extraction and dimensionality reduction. E can generate style codes for CT-derived μ-maps using different reference images y, which enables our generator G to synthesize an output image that reflects the style s of a reference image $\hat{y}$.

Discriminator: The generated CT-derived μ-maps or actual CT-derived μ-maps are input to D along with MLAA-derived μ-maps, and trained to classify the inputs as either real or fake.

The objective function for training our network consists of three terms as follow:

$$\min_{G,E}\max_{D} \mathcal{L}_{GAN} + \lambda_{L1}\mathcal{L}_{L1} + \lambda_{style}\mathcal{L}_{style}$$

$$\mathcal{L}_{GAN} = \mathop{\mathbb{E}}_{y}[logD(y)] + \mathop{\mathbb{E}}_{x,\hat{y}}[log(1 - D(G(x, E(\hat{y}))))]$$

$$\mathcal{L}_{L1} = \mathop{\mathbb{E}}_{x,y,\hat{y}}[||y - G(x, E(\hat{y}))||_1]$$

$$\mathcal{L}_{style} = \mathop{\mathbb{E}}_{x,\hat{y}}[||\, E(\hat{y}) - E(G(x, E(\hat{y})))\,||_1]$$

The first term is Adversarial Loss, a general loss function for generative models. However, using this loss function alone can result in the generation of blurry and low-frequency images. To

address this, we introduced the second term, which includes the L1 loss between the generated and target images. This enforces the generator to produce high-frequency images. Our model aims to generate CT attenuation maps not only for FDG but also for other tracer images by using the style of the referenced CT image. Therefore, as the generated images are created using the style of the referenced image, their latent styles must be the same. This is reflected in the final term of the loss function.

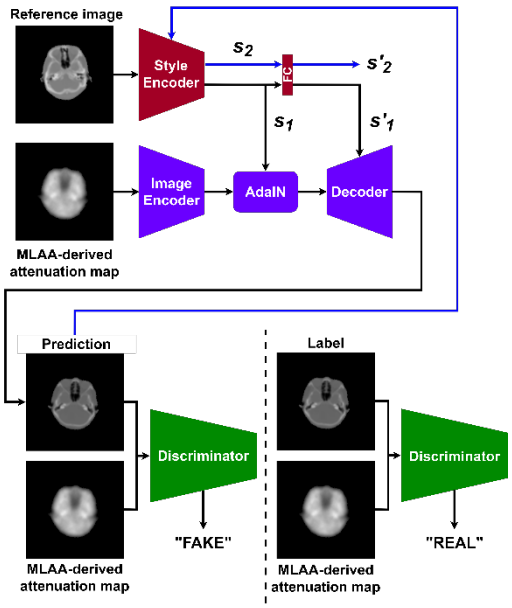


Figure 1. Overall architecture of the proposed network.

3. Results

We compared the performance of our method with models trained separately for each tracer, using evaluation metrics such as Normalized MSE, PSNR, and R2-score. To ensure a fair comparison, we used a U-Net as the generator model.

Table I. Comparison of the tracer-specific network and the proposed method

Tracer	Method	NMSE	PSNR	R2
18F-FDG	Tracer-specific	0.0144	26.571	0.9856
	Proposed	0.0119	27.137	0.9881
18F-Florbetaben	Tracer-specific	0.0139	26.355	0.9861
	Proposed	0.0142	26.086	0.9858
18F-FP-CIT	Tracer-specific	0.0113	27.284	0.9886
	Proposed	0.0122	27.271	0.9877

Table 1 presents the results. Our proposed method, trained exclusively on 18F-FDG, outperforms the tracer-specific networks trained on the same tracer in all evaluation metrics. Additionally, our proposed method produces predicted results for the tracers 18F-Florbetaben and 18F-FP-CIT, which were not included in the training data, that are either highly comparable or not notably different from those generated by the tracer-specific networks trained on the corresponding tracer data.

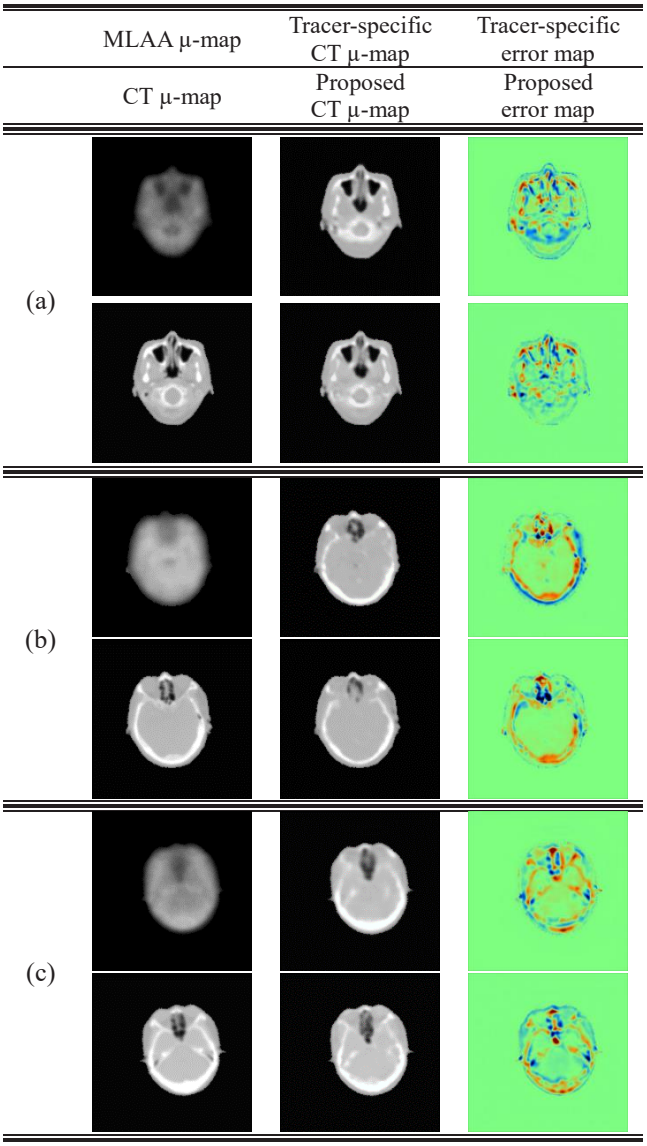


Figure 2. Results obtained from the tracer-specific network and the proposed method, as well as the error maps illustrating the differences between their outputs and the ground truth labels.

Figure 2 shows the visual results of (a) 18F-FDG, (b) 18F-Florbetaben, and (c) 18F-Fp-CIT. Consistent with the evaluation metrics, our proposed method performs better in terms of error reduction for 18F-FDG. For the unseen data (b) and (c), the error is also lower in the bone and nasal cavity regions, as we trained the network by injecting the reference image style.

4. Discussion and Conclusion

We proposed a method to generate CT-derived μ-maps of other tracers using only 18F-FDG for network training. Our approach achieved similar performance to that of tracer-specific networks trained on their respective tracer data. At the conference, we will present additional experiments with increased data to demonstrate the effectiveness of our proposed method.

4. Reference

[1] Huang X, *et al.* IEEE ICCV 2017:1501–1510

P-133

피부 상처영상 칼라패치 검출 개발

강현영[1], 박영현[1], 오병호[3*] ,이솔암[2*], 양세정[2*]

연세대학교 의공학과[1], 연세대학교 정밀의학과[2] 연세대학교 의과대학 피부과[3]

Development of wound data color patch detection algorithm

Hyunyoung Kang[1], Younghyun Park[1], ByungHo Oh[3*], Solam Lee[2*], Sejung Yang[2*]

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
Department of Precision Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea.
Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
sonya23@yonsei.ac.kr, *syang@yonsei.ac.kr, *solam@yonsei.ac.kr, *obh505@gmail.com

Abstract

In particular, wound consists of divided in 4 tissues that is clearly distinguished by each color. Wound tissues can be segmented with distinct color feature value, however, wound images taken in real life cause inaccurate results due to the influence of saturation. This is why color correction is necessary for wound tissue segmentation study. Here we developed color patch detection method which is a precedent study of wound tissue deep learning segmentation research using color correction. The success rate detecting color patch is about 83%.

1. 연구 배경

상처는 건강에 영향을 미치는 전세계적으로 주요한 공중보건 문제이다. 상처 진단은 전통적으로 전문가의 육안에 의해서 진단 및 처방되었으나, 인공지능이 발전하면서 상처 면적을 정량화, 조직 추출을 통해 회복 과정을 추적하려는 연구가 개발되어왔다. [1],[2]

상처는 크게 4가지 조직으로 구성되어 있으며 상처 조직 비율은 수술 여부 혹은 처방을 결정하는 중요한 요소 중 하나이다.[1] 의료 인공지능 분야 중 상처 조직 추출 관련 연구는 비교적 활발히 진행되지 않았으며, 괴사 조직 추출 정확도는 20% 미만으로 성능 향상이 더욱 필요하다. [2] 상처 조직들은 각각 뚜렷한 색을 특징 값으로 색상 구분이 가능하나, 실생활에서 촬영되는 상처영상들은 카메라, 조명에 따라 채도, 명도에 따른 영향으로 부정확한 결과를 야기한다. 칼라 패치를 이용한 색깔 보정 과정을 전처리 단계에 포함시킨 입력영상을 딥러닝에 적용하는 연구가 진행하고 있었으며, 긍정적인 성능 상승 결과를 입증했다.[3]

그러나, 시중에 존재하는 칼라패치는 비용 측면에서 비싸고, 상처 연구에 불필요하게 많은 색상이 존재해 작은 상처와 같은 경우에는 부착할 수 없다는 한계가 존재한다. [3]

따라서, 정확한 상처 조직 추출 딥러닝 연구를 위해서 실제 전문의 또는 환자가 사용하기 편한 칼라 패치에 대한 연구가 필요하다. 본 연구에서는 칼라 패치를 이용한 데이터셋을 제작하고, 이를 머신러닝을 이용해 검출하는 연구를 진행했다. 이는 상처 추출 보정 전처리 단계를 위해 필수적으로 선행되어야 하는 연구이다.

2.연구 방법

2-1) 데이터셋

본 연구에서는 실제 색상 보정에 필요한 9가지 색상을 선별하여 칼라패치를 제작하였다. 색상은 기준이 될 수 있는 RGB와 CMYK를 고려하여 구성하였다. 크기는 각 색상당 0.7 cm로 구성해 총 2.1 cm x 2.1 cm 로 제작하였다.

데이터셋은 신촌 세브란스 피부과와 협력하여 30명의 환자들의 상처 추이를 칼라 패치와 함께 촬영하였다. 그 중 상처 경도를 고려하여 260장을 선별하여 데이터셋으로 사용하였다.



(A) (B)

그림 1. 상처 영상 데이터셋
(A) 칼라패치
(B) 칼라패치와 촬영된 상처영상

2-2) 칼라 패치 검출 알고리즘

템플릿 매칭은 타겟이 되는 템플릿 영상과 타겟을 포함하는 영상을 입력 데이터로 유사도를 측정해 타겟을 검출하는 과정이다.

$$R(x,y)=\frac{\sum_{x',y'} I'(x+x',y+y')^2}{\sqrt{\sum_{x',y'} T(x',y')^2 \cdot \sum_{x',y'} I'(x+x',y+y')^2}}$$

수식1. 유사도 측정

T = 템플릿 I = 템플릿포함 영상

유사도는 수식1을 통해 계산되며 해당 위치 좌표에서 타겟 영상이 동일한 값을 가졌을 경우 1, 아닐 경우 0을 반환하게 된다.

템플릿 영상을 회전과 크기를 변환해 유사도를 측정해 유사도가 가장 높은 회전 각도, 크기 배수, 입력 영상에서의 템플릿 영상의 중심좌표를 반환한다.

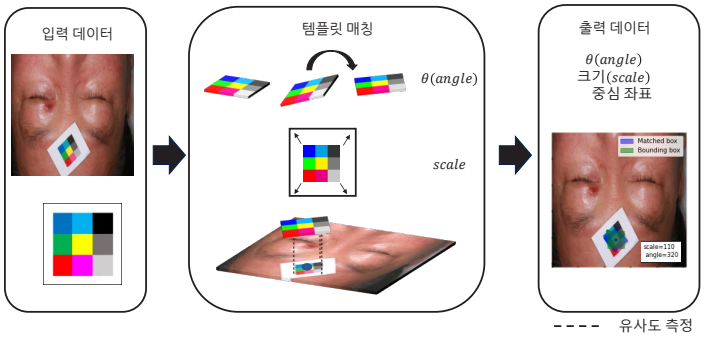


그림 2. 머신러닝을 이용한 칼라패치 검출 알고리즘

템플릿 매칭에서 얻은 각도, 크기를 이용해 중심패치의 꼭짓점 좌표를 얻을 수 있으며, 수식2 좌표변환을 고려하면 최종적인 칼라패치의 꼭짓점 좌표를 검출할 수 있게 된다.

$$P(x,y) = (p(x) + l\cos(\theta_{=}),\ \ p(y) + l\sin(\theta\ \ ))$$

P = 중심 패치의 꼭짓점 좌표

수식2. 칼라패치 꼭짓점 계산

3. 연구 결과

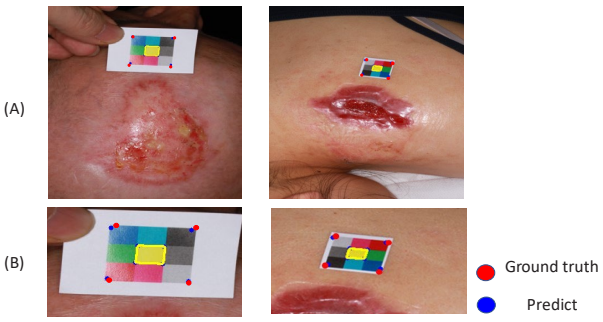


그림3. 결과
(A) 결과영상
(B) 칼라패치 확대영상

그림3은 데이터셋 중 14번째 환자, 23번째 환자의 칼라패치 꼭짓점 검출 결과이다. 4점을 모두 검출한 사진은 260장 중 총 217장으로, 약 83%의 검출률을 확인하였다. 색상과 테두리를 기준으로 영상처리 방법을 이용해 꼭짓점을 검출한 기존의 방법의 검출률인 48% 보다 성능향상을 보였다. 각 점 사이의 정확도는 RMSE 계산을 통해 측정할 예정이다. 칼라패치 검출 이후, 9분할된 각각의 색깔을 기존 색깔과 비교해 영상 전체에 보정하여 정확한 색 기준으로 상처 조직 검출 연구를 진행할 계획이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2C2091160

5.참고 문헌

[1] Howell, R.S.; Liu, H.H.; Khan, A.A.; Woods, J.S.; Lin, L.J.; Saxena, M.; Saxena, H.; Castellano, M.; Petrone, P.; Slone, E.; et al. Development of a Method for Clinical Evaluation of Artificial Intelligence–Based Digital Wound Assessment Tools. JAMA Netw. Open **2021**, 4, e217234.

[2] Kim, P.J.; Homsi, H.A.; Sachdeva, M.; Mufti, A.; Sibbald, R.G. Chronic Wound Telemedicine Models Before and During the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review. Adv. Skin Wound Care **2022**, 35, 87–94.

[3] Howell, Raelina S., et al. "Development of a method for clinical evaluation of artificial intelligence–based digital wound assessment tools." *JAMA Network Open* 4.5 (2021): e217234-e217234.

P-134

상악동 병변 자동 분할을 위한 레이블-프리 방법 및 지도학습 비교

김다엘[1*], 양수[2], 임상헌[1], 한지용[1], 김수정[1], 이원진[1,2,3]
서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공[1]
서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과[2]
서울대학교 치과대학 영상치의학교실[3]

Label-Free approach for Segmentation of Maxillary Sinus Lesion and Comparison to Supervised learning

DaEl Kim[1*], Su Yang[2], Sang-Heon Lim[1], Jiyong Han[1], Sujeong Kim[1], Won-Jin Yi[1,2,3]
Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Korea[1]
Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Korea[2]
Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Seoul National University, Korea[3]
[*]dkim3@snu.ac.kr

Abstract

In recent works, supervised learning was applied to automatically segment maxillary sinus lesion in CBCT images. However, supervised learning requires laborious and time-consuming process to label the maxillary sinus lesion. Our research proposed a label-free approach to segment maxillary sinus lesion in CBCT images without the use of lesion label. The model learns from diverse synthetic lesions within the normal maxillary sinus to segment anomalies. Label-free and supervised approach achieved a Dice similarity coefficient of 0.801 ± 0.127, 0.848 ± 0.100, respectively.

1. 연구 배경

임플란트 수술(Dental implant surgery)은 각종 치아질환이나 치아가 상실된 경우, 상악 또는 하악에 직접 임플란트를 식립하는 기능적, 심미적으로 가장 효과적인 치료 방법이다. 일반적으로 콘빔 컴퓨터 단층 촬영(cone-beam computed tomography, CBCT) 또는 다중검출 컴퓨터단층촬영(multi-detector computed tomography, MDCT) 등의 영상진단기기를 통해 환자의 3차원 단층 영상을 획득하고, 주변 해부학적 구조물을 분할하여 임플란트 식립 위치 및 방향 등을 결정한다.

최근에 딥러닝(deep learning) 기술의 발전으로 CBCT 또는 MDCT에서 해부학적 구조물을 자동분할하는 연구가 많이 진행되고 있다. 가장 대표적인 방법이 의료영상과 분할하려는 구조물의 라벨 데이터를 사용하는 지도학습 방법이 있다. 하지만 지도학습은 의료영상에서 해부학적 구조물에 대한 라벨 데이터 구축을 위하여 의료진의 많은 시간과 노동력을 필요로 한다. 이를 극복하기 위한 방법이 라벨 데이터를 필요로 하지 않고 학습하는 비지도학습 방법론이 있다. 하지만 비지도 학습은 다양한 해부학적 구조물과 병변에 양상을 학습하지 못한다는 한계점이 존재한다.

본 연구에서는 지도학습과 비지도학습의 중간 단계에 위치한 레이블-프리(label-free) 학습 방법을 사용하여 상악동 병변을 자동분할 한다. 레이블-프리 학습에 쓰이는 데이터는 지도 학습의 병변이 있는 영상과 라벨이 아닌 정상 데이터만을 사용한다. 실제 병변이 있는 데이터에서 얻은 사전지식(Domain knowledge)으로 인조의 병변을 생성하고 정상 상악동 데이터에 합성하여 인조의 병변이 합성된 상악동이 있는 CBCT 영상을 만든다(그림1). 합성된 데이터로 모델을 학습하여 실제 상악동 병변이 있는 환자 CBCT 영상에서 상악동 병변을 분할한다.

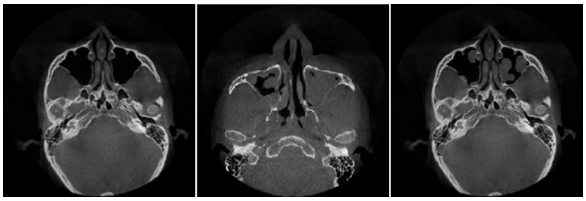


그림 1. 상악동 CBCT 영상 예시. 왼쪽부터 정상 상악동, 병변이 있는 상악동, 인조 병변을 합성한 상악동.

2.연구 방법

학습 데이터

상악동이 정상인 35명과 상악동 병변이 있는 14명, 총 49명의 환자로부터 CBCT 영상을 획득하여, 5:2:3 비율로 학습, 검증, 테스트셋으로 나눠서 학습에 사용하였다. 학습과 검증 데이터 셋은 정상 상악동 데이터만 사용하였고, 나머지 14명의 상악동 병변이 있는 환자 데이터는 테스트셋으로 나눠서 학습에 사용하였다.

레이블-프리 학습 방법

그림2는 인조의 병변을 합성한 상악동이 있는 CBCT와 라벨 데이터로 모델을 학습하여 상악동과 상악동 공기 영역을 자동 분할하였다. 상악동 병변 분할은 상악동 전체 영역과 병변이 아닌 공기 영역을 분할하도록 학습하였다. 병변은 학습 후처리로 예측된 상악동에서 공기영역의 차로 자동분할하고 있다.

인조의 상악동 병변 생성 방법은 실제 상악동 병변을 관찰한 후 대표적으로 보이는 양상을 모방한 방법으로 무작위의 크기와 개수의 구를 생성하는 방법을 사용하여 인조의 상악동 병변과 정답 라벨을 생성하였다.

구 형태를 무작위의 크기와 위치에서 생성하고, 생성된 구들 가운데 상악동 안에 있는 것만 남기어 실제 상악동 병변의 모양을 모방한 병변 생성방법이다. 40~180 범위 안에서 무작위의 픽셀 강도로 채우고 5×5 중앙값 필터를

사용하여 흐릿하게 만들어 실제 병변과 비슷한 양상의 패턴을 만들어 무작위 구들과 합하여 합성 병변을 생성한다.

정상 환자의 CBCT 영상에서 상악동 영역에 인조의 상악동 병변을 생성하여, 인조의 상악동 병변이 포함된 CBCT 영상과 인조 상악동 병변 라벨을 생성한후 지도학습과 같은 방법으로 모델 학습에 사용한다. 실제 병변이 있는 CBCT 영상에서 구조물에 대한 라벨 데이터를 생성하지 않기에 의료진의 많은 시간과 노동을 줄일 수 있다.

네트워크 및 학습 구성

본 연구에서는 U-Net[1] 기반 딥 러닝 모델을 이용하여 상악동 병변을 자동 분할하였다. 모든 CBCT 영상 데이터는 670×670의 크기에서 256×256 크기로 축소시켜서 딥 러닝 모델의 입력으로 사용하였다. 사용한 U-Net은 백본(backbone)을 사용하여 인코더(encoder) 부분에 Densenet169[2]가 적용되었다.

데이터 증강(data augmentation) 기술을 통해 학습에 사용되는 데이터 수를 증가시켰다. 데이터 증강 기술은 회전(±10°), 밝기(±20%), 가우시안 블러(Gaussian blur, σ=0.5)를 사용하였다.

딥 러닝 모델 학습을 위해 Adam[3] 최적화기를 사용하였고, 다이스 (Dice loss)를 손실 함수로 사용했다. 학습률(learning rate)은 0.001에서 시작하여 검증 데이터 셋에서 5 에폭(epoch) 동안 성능 개선이 없을 시 학습률을 반으로 감소시키며 최소 학습율인 10^{-6}까지 감소하도록 설정하였다. 최대 학습 에폭은 200번으로 설정하였고, 50번의 에폭 동안 검증 데이터 셋에서 성능 개선이 없을 시, 학습을 종료하도록 하였다. 딥 러닝 모델은 Tensorflow를 사용하여 개발하였고, 16 배치(batch) 크기로 학습을 진행하였다.

본 연구에서는 상악동 병변 자동 분할 성능을 비교하기 위해 자카드 유사도(Jaccard Coefficient, JC), 다이스 유사도(Dice similarity coefficient, DSC)와 정밀도(PR), 정확도(RC)을 사용하였다.

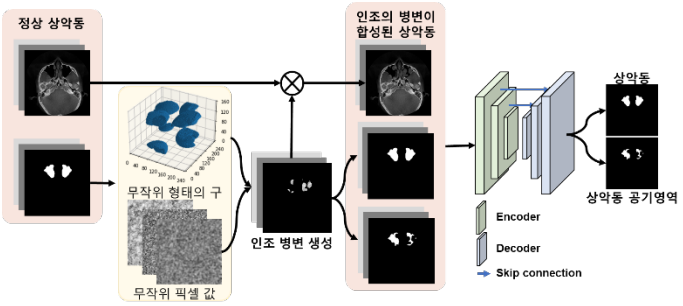


그림 2. 레이블-프리 학습 방법의 순서도

3. 연구 결과

본 연구에서는 기존의 지도학습의 한계였던 모든 영상에 정답 라벨 데이터를 필요로 하는 한계점을 극복하기 위해 레이블-프리 학습 방법을 사용하여 상악동 및 병변을 자동 분할하였다.

그림3은 상악동 병변을 자동 분할한 결과이다. 라벨, 예측, 정답을 각각 파란색, 빨간색, 노란색으로 표현하여 이미지로 표현하였다. 실제 병변 데이터를 사용한 지도학습과 다르게 본 연구는 병변이 없는 정상 데이터 만으로도 상악동 병변을 분할하는 것을 관찰할 수 있다. 하지만 인조의 병변을 합성하여 실제 모든 상악동 병변을 대체하는 것은 한계가 있다. 레이블-프리 학습론은 실제 CBCT영상에서 금속 인공물 등의 인한 노이즈와 데이터 셋 중에서 정상 상악동 모양과 차이가 큰 환자에게서 지도학습 보다 낮은 성능을 보이고 있다. 표1에서 지도학습과 레이블-프리 학습은 각각 DSC가 0.848±0.100, 0.801±0.127으로 얻었다. 인조의 병변을 합성할 때 금속 인공물과 같은 노이즈를 추가하고, 더 다양한 정상 상악동 형태를 가진 환자데이터를 모은다면 성능이 향상될 것으로 예상한다.

표1 지도학습과 레이블-프리 방법론의 상악동 병변 예측 결과

	JC	DSC	PR	RC
지도학습	0.748± 0.139	0.848± 0.100	0.869± 0.080	0.832± 0.122
레이블-프리	0.685± 0.153	0.801± 0.127	0.811± 0.151	0.796± 0.110

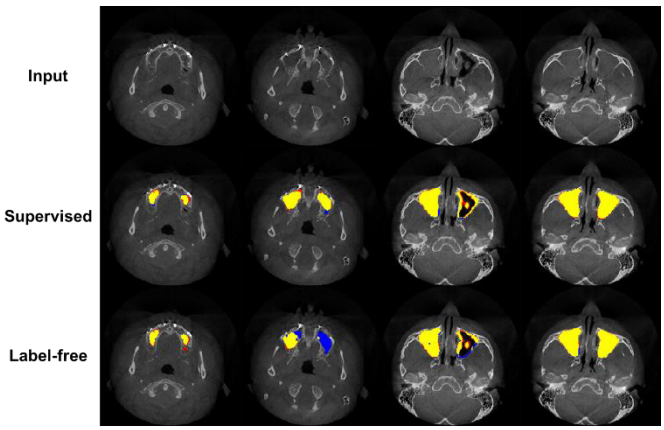


그림 3. 레이블-프리를 사용한 상악동 병변 자동 분할 결과

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611). This work was also 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) (Project Number: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147,1711194231,KMDF_PR_20200901_0011).

5.참고 문헌

[1] Ronneberger, O., Fischer, P. & Brox, T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation (2015).1505.04597

[2] Huang, Gao et al. “Densely Connected Convolutional Networks.” 2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR) (2016): 2261-2269.

[3] Kingma, Diederik P., and Jimmy Ba. "Adam: A method for stochastic optimization." arXiv preprint arXiv:1412.6980 (2014).

P-135

In-silico Drug Assessment with Consideration of Inter-individual Variability: A Pilot Study

Ali Ikhsanul Qauli[1*] , Aroli Marcellinus[1], Ulfa Latifa Hanum[1], Ki Moo Lim[1]
Department of IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Korea
*ali.ikhsanul@kumoh.ac.kr

Abstract

Cardiac safety pharmacology investigates *torsade de pointes* (TdP) of novel medications. The Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative used computer simulations to predict drug-induced TdP. However, CiPA assessment often ignores cardiac cell variability. This study investigated whether the metabolic status and cell variability might alter drugs' risk prediction. A ventricular cell model was used to assess the proarrhythmic effects of 12 CiPA drugs on various spermine concentration (depending on metabolic condition) and L-type calcium permeability (caused by mutations). qNet was used as a main biomarker to predict TdP risk of drugs. The authors found that inter-individual variability can modify compounds' TdP risk, thus, affecting the overall drug assessments under CiPA that most studies do not consider yet.

1. Introduction

Torsade de pointes (TdP) can cause sudden death. Quite recently, researchers have proposed the Comprehensive In vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) that blended *in silico* drug TdP risk assessment into drug evaluation to solve the shortcomings of the present drug safety method. Previous studies of drug assessments have used CiPA to predict and categorize TdP risk. The early work by Mirams et al [1] used drug effects on various ion channels (hERG, Na, and Ca_L) to estimate drug effects. The authors discovered that integrating the medications' effects (inhibition impact) on numerous ion channels might enhance *in silico* drug TdP risk assessment compared to drug evaluation on hERG channel alone. [2-4] suggested the concept of pharmacological impacts on additional ion channels, including hERG, K_s, K_1, t_o, Na, Na_L, and Ca_L channels. Passini et al. [5-6] assessed medication TdP risk using repolarization abnormality (RA) and electromechanical window (EMw). The authors observed that RA alone can reach 89% accuracy, while RA plus EMw can achieve 90% accuracy with less drug concentration in the simulation. In addition, metabolic state is another crucial part of *in silico* TdP evaluation that many overlook. Spermine is known to alter cardiac cell function. Spermine regulates the I_{K1} current, which is crucial to repolarization [7-8]

This study examined the influence of inter-individual variability on ion channel (L-type calcium channel) and metabolic state (spermine) on *in-silico* assessment of drugs under CiPA concept.

2. Method

This work used the human ventricular cell model proposed by [9] **(Fink et al., 2008)** to include spermine's effects. Cell model formula:

$$dV_m/dt = 1/C_m \times (I_{ion} + I_{stim}) \quad \text{(Eq.1)}$$

where V_m is the membrane potential, C_m is the membrane capacitance, I_{stim} is the stimulus current, and I_{ion} is the ionic transmembrane currents. Furthermore, the drug's effect on ion channels is modelled as follows:

$$g_i = g_{control,i} / [1 + ([D]/IC50)^h] \quad \text{(Eq.2)}$$

where g_i is the conductance of ion channel i under drug's effect, $g_{control,i}$ is the maximum value of conductance for ion channel i, $[D]$ is the drug concentration, and IC_{50} is 50% inhibition concentration of drug, and h is the Hill's coefficient. In this study, the h is set to 1. Moreover, the inter-individual variation of spermine is from $1 \times 10^{-3} mM$ to $5 \times 10^{-3} mM$, while for calcium channel's permeability is -30% to +30% from its control value of 2.0 μS/μF. qNet is defined as the total ionic charge accumulating from Na, Ca_L, K_r, K_1, and t_o channels during the period of action potential.

3. Results

qNet thresholds on Figure 3.1 are $\mathbf{threshold_1} = \mathbf{0.291759}\ (\boldsymbol{C/F})$ and $\mathbf{threshold_2} = \mathbf{0.285049}\ (\boldsymbol{C/F})$. Figure 3.1 shows the distribution of mean qNet values for 12 drugs. It shows that certain compounds have qNet values that

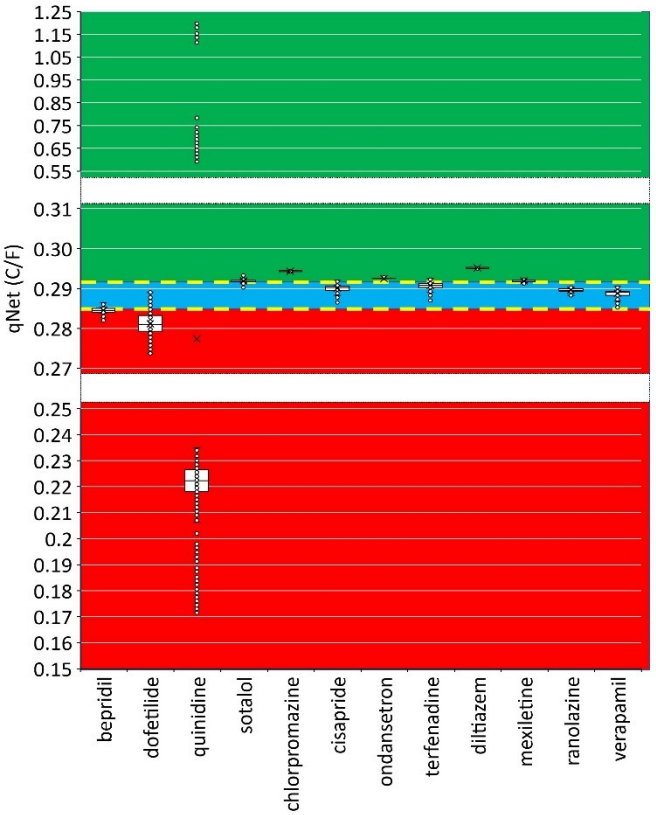


Figure 3. 1 Distribution of qNet for 12 CiPA drugs. Red, blue, and green area represent high, intermediate, and low-risk classification. qNet thresholds are shown as yellow dashed-lines

exceed thresholds. Some samples of dofetilide and bepridil, high-risk drugs, were classified as intermediate-risk. Some

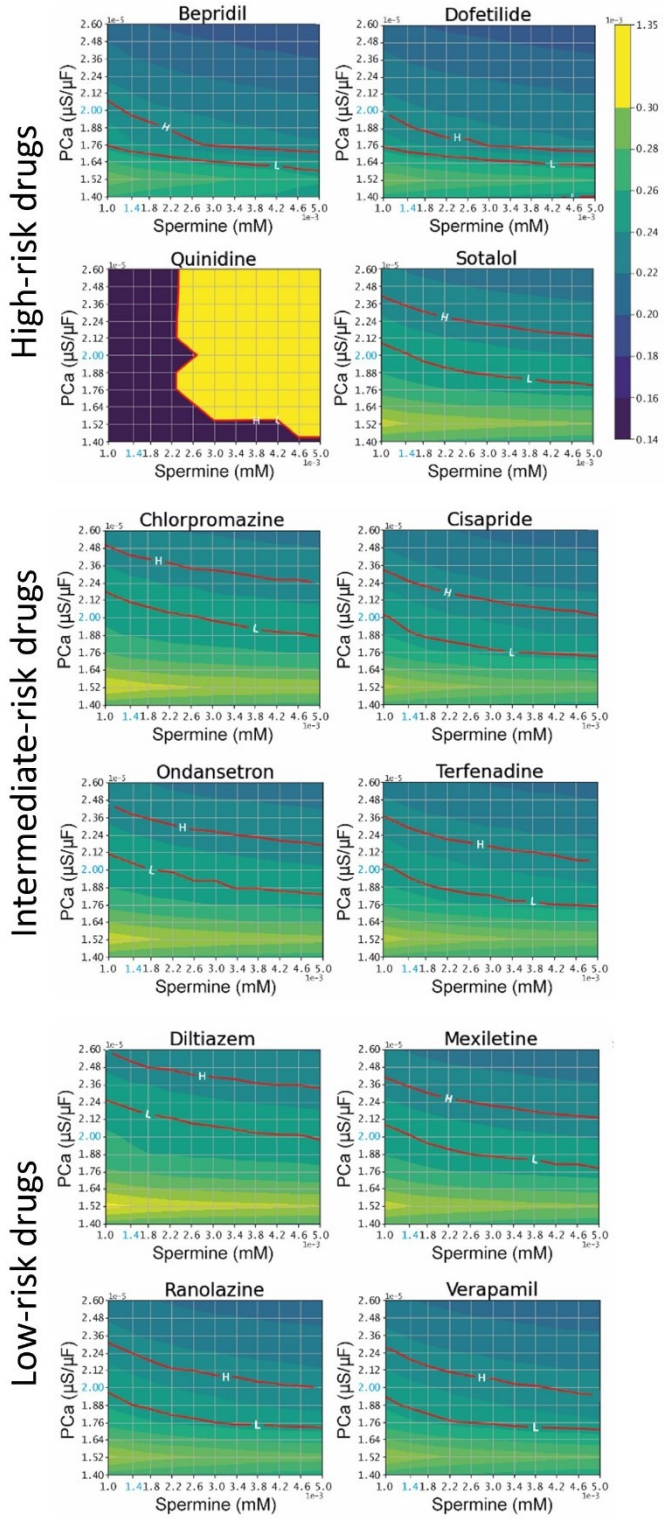


Figure 3. 2 Contour maps of qNet distribution with the inter-individual variability applied for 12 CiPA drugs.

quinidine samples were high-risk and others low-risk. Sotalol in the high-risk medication category is categorized as intermediate-risk and low-risk. Terfenadine and ondansetron are mostly within intermediate-risk drug region, however some are low-risk. However, ondansetron and chlorpromazine are classified as low-risk. Only diltiazem has all low-risk samples. All ranolazine and most verapamil samples are intermediate-risk. Finally, some intermediate-risk mexiletine samples exist.

4. Acknowledgements

This research was partially supported by the Ministry of Food and Drug Safety (22213MFDS3922), the NRF (National Research Foundation of Korea) under the Basic Science Research Program (2022R1A2C2006326), and the MSIT (Ministry of Science and ICT), Korea, under the Grand Information Technology Research Center support program (IITP-2022-2020-0-01612) supervised by the IITP (Institute for Information & communications Technology Planning & Evaluation).

5. References

[1] G. R. Mirams, Y. Cui, A. Sher, M. Fink, J. Cooper, B. M. Heath, N. C. McMahon, D. J. Gavaghan, D. Noble, "Simulation of multiple ion channel block provides improved early prediction of compounds' clinical torsadogenic risk. " *Cardiovascular Research*, 91(1), 53.

[2] K. C. Chang, S. Dutta, G. R. Mirams, K. A. Beattie, J. Sheng, P. N. Tran, M. Wu, W. W. Wu, T. Colatsky, D. G. Strauss, Z. Li, "Uncertainty quantification reveals the importance of data variability and experimental design considerations for in silico proarrhythmia risk assessment. " *Frontiers in Physiology*, 8(NOV), 917.

[3] S. Dutta, K. C. Chang, K. A. Beattie, J. Sheng, P. N. Tran, W. W. Wu, M. Wu, D. G. Strauss, T. Colatsky, Z. Li, "Optimization of an in silico cardiac cell model for proarrhythmia risk assessment. " *Frontiers in Physiology*, 8(AUG), 616.

[4] Z. Li, S. Dutta, J. Sheng, P. N. Tran, W. Wu, K. Chang, T. Mdluli, D. G. Strauss, T. Colatsky, "Improving the in silico assessment of proarrhythmia risk by combining hERG (Human Ether-à-go-go-Related Gene) channel-drug binding kinetics and multichannel pharmacology. "*Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(2).

[5] E. Passini, O. J. Britton, H. R. Lu, J. Rohrbacher, A. N. Hermans, D. J. Gallacher, R. J. H. Greig, A. Bueno-Orovio, B. Rodriguez, "Human in silico drug trials demonstrate higher accuracy than animal models in predicting clinical pro-arrhythmic cardiotoxicity." *Frontiers in Physiology*, 8(SEP), 668.

[6] E. Passini, C. Trovato, P. Morissette, F. Sannajust, A. Bueno-Orovio, B. Rodriguez, "Drug-induced shortening of the electromechanical window is an effective biomarker for in silico prediction of clinical risk of arrhythmias." *British Journal of Pharmacology*, 176(19), 3819–3833.

[7] K. Ishihara, and T. Ehara, "Two modes of polyamine block regulating the cardiac inward rectifier K+ current IK1 as revealed by a study of the Kir2.1 channel expressed in a human cell line." *The Journal of Physiology*, 556(1), 61–78.

[8] L. Reilly, and L. L. Eckhardt, "Cardiac potassium inward rectifier Kir2: Review of structure, regulation, pharmacology, and arrhythmogenesis." *Heart Rhythm*, 18(8), 1423–1434.

[9] M. Fink, D. Noble, L. Virag, A. Varro, and W. R. Giles, "Contributions of HERG K+ current to repolarization of the human ventricular action potential." *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 96(1), 357–376.

UWB 레이더 기반 다사용자 호흡 측정 시스템

안재원[1†*], 김민선[2†], 최상호[1,2*]

[1]광운대학교 컴퓨터공학과 , [2]광운대학교 컴퓨터정보공학부

UWB radar based multi-user respiration measurement system

Jaewon An[1†], Minsun Kim[2†], Sang Ho Choi[1,2*]

[1]Department of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea

[2]School of Computer and Information Engineering, Kwangwoon University, Korea

[*]shchoi@kw.ac.kr

Abstract

Ultra-wideband (UWB) radar technology enables accurate measurement of chest movements to obtain vital signs, such as respiration rate. However, UWB signals can be affected by interference from other sources, and current UWB radar-based measurements are typically designed for only one patient at a time. Furthermore, there is a lack of research on measuring respiration rates for multiple users in a shared environment. To address this gap We propose a system that separates UWB signals from multiple users and predicts their respiratory rate individually (UWB-SMRR). UWB-SMRR consists of two stages: identifying and classifying people in the UWB signal and extracting respiratory rate. To identify people, we use the Dynamic Threshold method to detect areas with movement and extract data from those regions. In the respiratory rate extraction stage, we transform the UWB data into RGB images and preprocess them to enhance edges. Subsequently, a 2D convolutional neural network (CNN) analyzes the images and 1D CNN predicts the respiratory rate for each patient. Overall, our approach provides a means of predicting respiratory rates for multiple users using UWB radar.

1. 연구 배경

최근 노인, 고혈압, 저혈압, 당뇨병, 수술 후 정기적인 관찰이 필요한 사람 등 일상생활에서 호흡에 대한 지속적인 모니터링의 필요성이 높아지고 있다. 기존의 전극 및 와이어를 이용한 신체 부착 방식은 불편함과 함께 부종 또는 접촉성 피부염 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 비침습적인 방법을 이용하여 호흡을 측정할 필요가 있다. 이를 위해 무선 방식이 많이 사용되고 있다.

무선 방식 중 하나는 도플러 레이더를 사용하는 것이다. 해당 연구에서는 2.7GHz에서 작동하는 도플러 레이더 시스템을 사용하여 정상 호흡, 빠른 호흡, 천천히 들이쉬고 빠르게 내쉬는 것, 빠르게 들이쉬고 천천히 내쉬는 것과 같은 다양한 시나리오에서 호흡 패턴을 모니터링했다. 추정 RPM(분당 호흡수)와 독립적으로 측정한 레퍼런스 RPM을 비교한 결과, 두 값의 오차는 평균 1–2 로 나타났다. 도플러 레이더는 호흡을 지속적으로 모니터링하기 위한 비침습적 방법으로서의 가능성을 보여준다 [1].

그러나 호흡과 같은 인간의 생체신호를 측정하는 경우 UWB 레이더는 높은 대역폭과 미세한 움직임을 포착할 수 있어, 도플러 레이더보다 정확한 측정이 가능하다. 현재 UWB 레이더 측정 방법은 한 번에 한 환자를 측정하는 것이 주를 이루고 있으며, 여러 사람이 존재하는 환경에서 각 사람의 호흡수를 측정하는 연구는 부족한 실정이다 [2].

이전 연구에서는 여러 사람의 분당 호흡수를 측정하려고 시도했지만, 얻은 신호를 이미지로 변환 후 호흡 패턴을 한점으로 축소하여 호흡의 강도와 질 등에 대한 중요한 정보가 손실되었다. 또한 단순히 Blob Detection을 사용해 호흡수를 추정하여 다른 방식으로 발전이 힘들다. 또한 RPM의 오차는 평균 0.3–0.6이다 [3].

따라서 본 연구의 목적은 여러 사람의 호흡 모니터링을 목적으로 UWB 레이더를 통해 얻은 신호에서 호흡 패턴을 분리하고 각 환자의 호흡수를 추정할 수 있는 CNN 모델을 개발하는 것이다.

2.연구 방법

UWB 레이더를 이용하여 사람의 호흡수를 추정하는 방법을 연구하기 위해, 먼저 시스템 과정을 크게 두 부분으로 나눴다. 사람을 찾고 해당 부분의 신호를 추출하는 부분과 추출된 신호와 CNN 모델을 사용해 호흡수를 예측하는 부분으로 나눴다. 그림 1

처음 과정에서는 사람이 호흡하는 부분에서 신호를 추출해야 한다. 이를 위해서는 호흡에 따른 흉곽의 움직임으로 인해 발생하는 신호를 검출해야 한다. 이를 위해 표준편차를 이용하여 신호 변화량이 큰 부분을 구분하였다. 그러나, 레이더의 특성상 앞에 있는 거리 지점에서는 송신한 것을 바로 받아버리는 현상으로 인해 표준편차가 높게 나올 수 있고 레이더와의 거리가 멀어질수록 신호가 약해진다. 이를 고려하여 거리에 따라 Threshold 값이 변하는 dynamic threshold를 설정하고, 신호의 표준편차 값이 Threshold를 연속으로 15 거리 인덱스 동안 넘는 부분만을 추출하여 호흡 신호로 판단한다.

다음 과정에서는 UWB 레이더에서 측정한 신호의 Sub-Matrix를 2분 간격으로 자른 후 움직임과 거리에 따라 신호가 강해지는 부분을 고려해 Min-Max Scaling을 통해 데이터의 크기를 0–1로 정규화한다. 그림 2(a) 그 다음 신호의 Sub-Matrix를 RGB 이미지로 변환한다. 이미지에 L0 gradient minimization [4] 적용 후 Scharr filter, Bilateral filter를 통해 이미지 내의 edge를 명확하게 하고 noise를 제거한다. 그림 2(b).

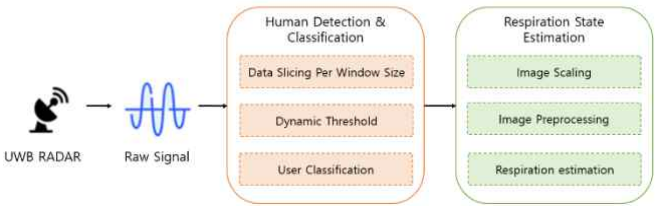


그림 1. UWB-SMRR 작동 순서

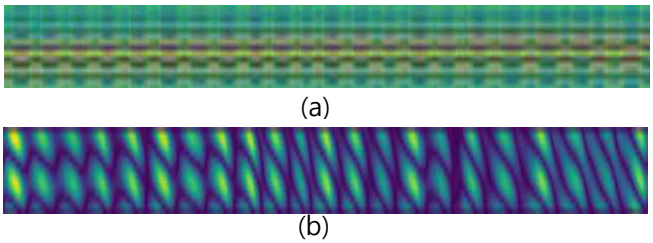


그림 2. 추출된 신호의 전처리.
(a)Min-Max Scaling을 적용한 신호의 Sub-Matrix
(b) Preprocessing 이미지

Preprocessing 완료한 호흡 신호 이미지를 이용하여 호흡수를 추정하기 위한 딥러닝 모델을 구성하기 위해 2D-CNN을 이용하고자 한다. 그러나 이미지만을 활용한 2D-CNN을 이용할 경우 거리 인덱스 차이가 없거나 한 사람에 의해 다른 사람의 신호 영향을 받을 경우 정확한 값을 얻기 어렵다.

이로 인해 호흡 신호라고 추정된 인덱스를 고정한 1D 신호도 같이 활용하여 이미지만으로 추정한 경우의 오류를 보정하고자 한다. 따라서 1D UWB 신호와 2D UWB 이미지를 이용한 모델인 1D-CNN + 2D-CNN Ensemble model을 제안한다. 모델의 전체적인 구조는 아래 그림 3에 따른다.

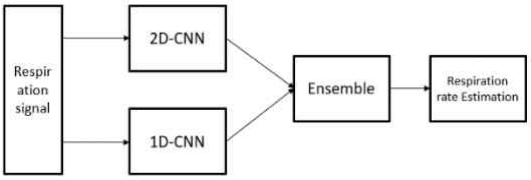


그림 3. 제안된 model

3. 연구 결과

호흡 수 추정 1D+2D CNN Ensemble 모델을 학습하기 위한 데이터셋으로 50명의 IR-UWB 레이더를 이용한 수면 데이터셋을 활용하였다. 8시간 수면 데이터셋을 활용하여 1분 단위로 1명 당 약 2만 5천개의 Respiration signal과 이미지를 획득하였다. 총 50명 data로 약 125만 개의 data를 학습 dataset으로 사용했다. 이 중 10% 비율은 validation set으로 사용하였다.

batch size 100, 80 epoch로 학습시킨 결과 MAE Loss와 MSE Loss로 학습률을 확인하였다. validation mse는 1.76. MAE는 약 0.84의 값이 나왔다. epoch당 Loss 값은 그림 5와 같이 학습이 되었다.

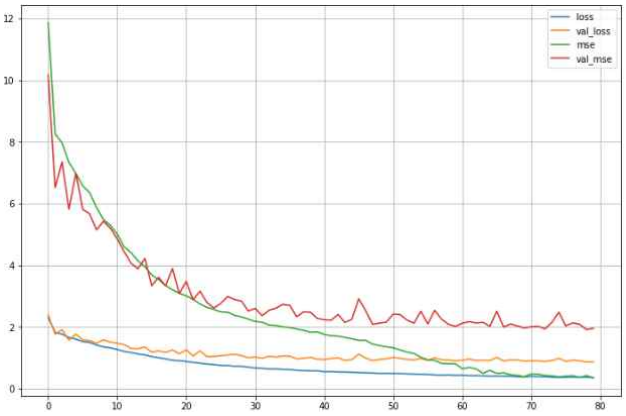


그림 5. Train, Validation Loss

이를 토대로 다사용자의 성능을 확인하기 위해 IR-UWB radar를 이용하여 1m 거리의 한 사람과 2m 거리에 있는 앉아있는 사람의 Respiration signal을 추출한 후 Test를 진행하였다. 이 때, MSE를 사용할 경우 약 1정도의 첫 번째 사람과 두 번째 사람의 차이가 있었지만 MAPE를 이용했을 경우 0.9, MAE를 이용했을 경우 0.14정도의 차이가 있었다. 그림 6. 따라서 다사용자의 호흡 수 추정에 있어 성능과 두 사람 모두 호흡 추정의 성능이 좋다는 것을 확인할 수 있다.

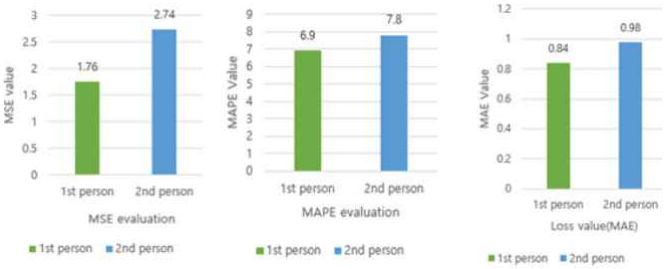


그림 6. 두 사람간의 추정 성능 차이

4. Acknowledgements

이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2017R1A5A1015596).

5.참고 문헌

[1]Abdelnasser, H., Harras, K. A., & Youssef, M. (2015, June). UbiBreathe: A ubiquitous non-invasive WiFi-based breathing estimator. In Proceedings of the 16th ACM International Symposium on Mobile Ad Hoc Networking and Computing (pp. 277-286).

[2] Shen, H., Xu, C., Yang, Y., Sun, L., Cai, Z., Bai, L., ... & Huang, X. (2018). Respiration and heartbeat rates measurement based on autocorrelation using IR-UWB radar. IEEE transactions on circuits and systems II: express briefs, 65(10), 1470-1474.

[3] Yang, Y., Cao, J., Liu, X., & Liu, X. (2019, July). Multi-breath: Separate respiration monitoring for multiple persons with UWB radar. In 2019 IEEE 43rd Annual Computer Software and Applications Conference (COMPSAC) (Vol. 1, pp. 840-849). IEEE.

[4] Xu, L., Lu, C., Xu, Y., & Jia, J. (2011, December). Image smoothing via L 0 gradient minimization. In Proceedings of the 2011 SIGGRAPH Asia conference (pp. 1-12).

P-137

ECG 생체신호에 대한 ANN2SNN 비교 분석

김준석[1], 안재원[2], 최상호*
세종대학교 스마트기기공학과[1]
광운대학교 컴퓨터정보공학과[2, *]

A Comparative Analysis of ANN2SNN Conversion for ECG Bio Signal Analysis

JunSuk Kim[1], Jae Won An[2], Sang Ho Choi*
[1]School of Intelligent Mechatronics Engineering, Sejong University, Korea
[2]School of Computer and Information Engineering, KwangWoon University, Korea
* Correspondence: shchoi@kw.ac.kr ; Tel.: +82-2-940-8450

Abstract

Due to the remarkable development of GPUs over the last decade, using high-performance GPUs to train large models has become a norm. On the other hand, as industries such as manufacturing, autonomous driving, and healthcare industries require real-time processing at a low cost, there is a trend toward developing low-power but efficient processing units. To support such hardware, appropriate software is required, and currently, the most suitable learning method is the Spiking Neural Network (SNN). In contrast to the Deep Neural Network (DNN), where all neurons participate in training and inference (as shown in Figure 1), the neurons in SNN only learn when necessary and then turn off, resulting in relatively low power consumption. In the healthcare field, respiratory, electrocardiogram (ECG), and other biosignal monitoring are frequently used, and there are many cases of deep learning based on DNNs. However, for low-power, real-time processing, implementing SNN could be more suitable. SNN can be trained by using backpropagation, Spike-Timing-Dependent Plasticity (STDP), or ANN2SNN conversion. The goal of this paper is to use ANN2SNN conversion to detect arrhythmias in patients and compare their performance.

1. 연구 배경

최근 몇년간 GPU 성능의 획기적인 발달에 따라 고사양 GPU가 많이 개발되었다. GPU의 발전 방향은 성능을 향상시키고 전력 소모를 늘리는 방식이 주류인 반면 다른 일각에서는 전력 소모를 줄이고 사이즈를 줄이는 방향도 활발히 연구되고 있다. 대표적인 GPU 반도체 회사 NVIDIA의 경우 성능을 늘린 RTX 시리즈, 전력 소모를 줄인 Jetson 시리즈 모두를 보유하고 있다. 전력 소모를 많이 줄였다고 하더라도 GPU는 기존의 방식이라 필요 없는 전력 소모가 상당하다.

엣지 컴퓨팅, 엣지 AI가 필요한 제조업, 자율주행자동차, 헬스케어 관련 산업에서는 저비용과 실시간 활용이 중요하다 보니 전력 소모가 적고 사이즈가 작은 자체 개발 하드웨어가 개발되는 추세다. 새로운 하드웨어에 맞추어진 학습 방식이 필요하고 현재로서는 가장 적합한 학습 방식은 SNN (Spiking Neural Network)으로 의견이 모아지고 있다.

헬스케어 분야에서 호흡이나 심전도(ECG)와 같은 생체 신호 모니터링이 활발히 연구되고 있으며 현재까지는 DNN 기반 딥러닝 혹은 머신러닝을 이용한 사례가 많다. 그러나 DNN 혹은 머신러닝 기반 학습 방식은 실시간 혹은 저전력을 추구할 때에는 적합하지 않다.

기존의 DNN (Deep Neural Network)는 그림 1과 같이 모든 뉴런이 가중치의 수치와 상관없이 학습에 참여한다. 반면, SNN의 뉴런들은 필요한 뉴런들의 전원만 켰다가 다시 전원을 끄는 형식으로 전력 소모량이 상대적으로 적다. SNN의 학습 방식을 구현할 수 있는 하드웨어를 갖추게 되면 저전력에 저연산 횟수로 이점을 가질 수 있게 된다.

SNN의 학습 방식으로는 역전파 근사화, STDP (Spike Timing Dependent Plasticity), DNN에서 SNN으로 변환하는 ANN2SNN 변환 방식이 있다. STDP는 데이터 중에 큰 값은 더 빠르게 발화하고 작은 값은 늦게 발화하는 형식이다. 역전파 방식은 이산 스파이크의 특성상 미분이 어려운 관계로 근사화를 이용한 방법들이 있다.

ANN2SNN 변환 방식은 흔히 DNN에서 사용하는 레이어들을 SNN에 적합하게 변경해주는 방식이다. SNN에서는 데이터의 범위가 0 혹은 1이므로 사용하지 못하는 ReLU 활성화 함수 대신에 IF (Integrated and Fire) 뉴런 모델 혹은 LIF (Leaky Integrated and Fire) 뉴런 모델을 주로 많이 사용한다.

SNN과 뉴로모픽 하드웨어가 접목되었을 경우 전력 소모를 상당량 감소시킬 수 있으며 실행 시간도 상당히 단축이 된다는 것이 여러 연구를 통해 밝혀졌다[1].

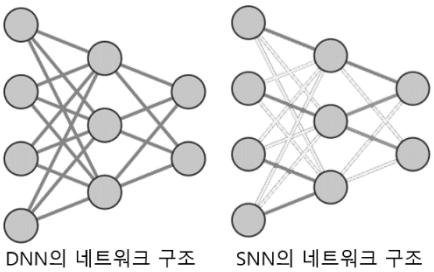


그림 1. DNN과 SNN의 네트워크 구조 차이

2. 연구 방법

실험에 사용된 데이터는 MIT-BIH arrhythmia ECG dataset으로 physionet에서 구할 수 있다. 총 47명의 피실험자로 구성이 되어있으며 44번과 46번의 경우 동일인물이다. 3명의 데이터가 바람직하지 않은 Paced beat를 포함하여 불완전한 데이터를 구성하여 배제한 총 44명의 데이터를 이용하였다. 전처리를 이용하여 데이터를 일반적인 합성곱 신경망 (Convolutional Neural Network)에 학습할 수 있게 변환 후 진행하였다.

Annotation, segment 형식으로 되어있으며 각 사람마다 크기가 다르다. 전처리 이후 소분류 21가지 클래스 중에서 대분류 'N' 'S' 'V' 'F' 네가지 형태로 분류하게 되었으며 63057, 1947, 4906, 561개로 이루게 되었다. 데이터 불균형이 존재하므로 데이터를 'N' 클래스에 맞추어 증강을 진행 후 학습을 진행하였다. 데이터셋은 7:3의 비율로 split하여 train set와 test set을 구분하였다.

CNN 구조는 ECG신호가 1d이다 보니 Conv1d로 진행하였으며 64, 32, 32, 4 (클래스 수)의 순서로 진행하였다. 합성곱이 진행되고 배치 정규화를 진행해주고 ReLU 활성화 함수를 진행하였다. Pooling method는 Average Pooling 1d, Max Pooling 1d를 이용하여 테스트하였다.

ANN2SNN을 이용하여 CNN의 구조를 SCNN의 구조로 변환하였으며 시간 단계별 정확도를 비교하였다. 변환을 할 때 변환이 가능했던 원인으로는 ANN의 ReLU 뉴런의 비선형 활성화와 SNN에서 IF 뉴런 모델의 발화 속도 사이의 상관관계가 강하기 때문이다.

SNN 변환을 진행할 때 뉴런의 최대 발화 수치 값을 기준으로 하여 최대 값을 20, 25, 33, 50, 99.9, 100%로 억제하고 테스트해보았다. 에포크 수는 1000으로 고정하였고 최적화 함수는 Adam으로 하였다. 학습률은 1e-3으로 하였고 배치 사이즈는 64로 고정하였다. 손실 함수는 평균 제곱 오차 손실(Mean Squared Error Loss)로 진행하였다. 총 연구 방법에 대한 모식도를 그려보자면 그림 2와 같다.



그림 2. 연구 방법의 모식도

3. 연구 결과

CNN 구조에 대하여 time step은 무의미하므로 결과는 일관되게 나왔고 Average Pooling의 경우 점진적으로 증가하는 것을 확인할 수 있었다. Max Pooling의 경우 평균값이 아니고 최대값이 기준이라 불균형된 수치를 보인다. 자세한 수치는 표 3,4와 같이 나와 있다.

Overall Accuracy (%)				
Time step	CNN_AvgPool	SCNN_AvgPool	CNN_MaxPool	SCNN_MaxPool
1		0.7		0.8
2		1.2		88.9
3		3.7		88.9
4		4.1		76.9
5		5		54.7
6	97.7	5.9	98.7	67.5
7		29.8		75.8
8		72.7		82.8
9		87.6		86.7
10		92.7		88.7

표 3. Time Step 1 ~ 10 사이의 정확도 비교 표

Overall Accuracy (%)				
Time step	CNN_AvgPool	SCNN_AvgPool	CNN_MaxPool	SCNN_MaxPool
10		95.8		89
20		97.1		94
30	97.7	97.6	98.7	96
40		97.6		96.6
50		97.6		96.9
100		97.6		97.2

표 4. Time Step 10 ~ 50 사이의 정확도 비교 표

뉴런의 최대 발화 수치 값을 각각 변경해가며 진행했을 때는 Average Pooling의 경우 최대 수치 값에 따라 성능이 상당히 많이 차이 났다. 그래도 눈여겨볼 만한 점은 Time step이 결국 시간과 비례하므로 적은 시간으로도 정확도를 보장할 수 있다.

CNN을 학습하는 데 걸린 시간은 Average Pooling의 경우 37초, Max Pooling의 경우 55초, ANN2SNN 변환 자체는 6가지 기준 총합 6초가 소요되었다. 정확도 산출 과정에서 Time step 1의 경우 0.4초, 10의 경우 4초, 50 의 경우 20초, 100의 경우 40초 걸렸다.

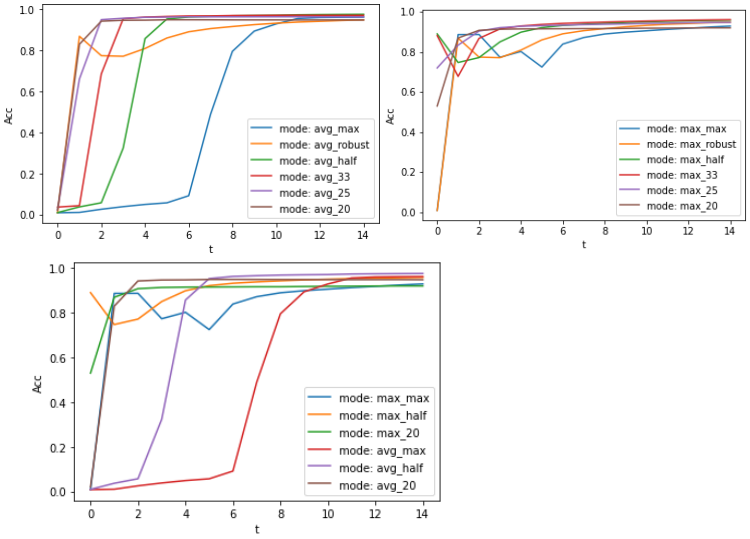


그림 5,6,7. 뉴런 최대 발화 수치 값에 따른 정확도

Overall Accuracy (%)		
Time step 100	SCNN_AvgPool	SCNN_MaxPool
Max	97.7	96.1
Robust (99.9)	97.7	96
50	97.6	96.1
33	97	95.7
25	96.6	94.6
20	96.1	93.4

표 8. Time step 100 때 각 모델의 정확도

Time consumption (s)				
Time Step	CNN_AvgPool	SCNN_AvgPool	CNN_MaxPool	SCNN_MaxPool
1		0.4+(1)		0.4+(1)
10		4+(1)		4+(1)
50	37	20+(1)	55	20+(1)
100		40+(1)		40+(1)

표 9. 각 모델별 시간 소요 비교 표

결과를 분석하자면 CNN 학습에 소요된 시간 37초, 55초와 비교하였을 때 유사한 시간 40초, Time step 100에 해당하는 정확도는 크게 차이나지 않았다. Time step 20에 해당하는 10초 이내의 시간만 사용하여도 성능은 유사하게 나왔고 시간은 4배 혹은 5배 이상 차이가 났다.

4. Acknowledgements

본 연구는 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 대학ICT연구센터육성지원사업의 연구결과로 수행되었음 (IITP-2023-RS-2023-00156225)

5. 참고 문헌

[1] E. Lemaire "An Analytical Estimation of Spiking Neural Networks Energy Efficiency." *Neural Information Processing: 29th International Conference, ICONIP 2022, Part I*, p.7, 2022

P-138

뼈 스캔에 적용한 딥러닝 잡음 제거 필터의 임상평가

이시영[1,2,3*], 길준형[3], 팽진철[3], 이재성[1,2,3,4]

서울대학교 협동과정 바이오엔지니어링[1]

서울대학교 융합과정 혁신의과학[2]

서울대학교병원 핵의학과[3]

브라이토닉스이미징[4]

Clinical Evaluation of Deep Denoising Filter Applied on Bone Scan

Si Young Yie[1,2,3*], Joon Hyung Gil[3], Jin Cheol Paeng[3], Jae Sung Lee[1,2,3,4]

Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University, Seoul, Korea[1]

Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University, Seoul, Korea[2]

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

Brightonix Imaging Inc., Seoul, Korea[4]

[*]shanetoy@snu.ac.kr

Abstract

Denoising in nuclear medicine can be done to reduce scan time or radiation doses. Data-driven filters have shown a higher tolerance on noise level and robustness compared to analytical filters. We have previously shown high performance of deep learning-based denoising methods in bone scan. Also, we previously showed self-supervised denoising such as Noise2Noise with interpolation of input can reduce discrepancy from the full scan. Here we evaluated the performance of deep denoising filters in the clinician's point of view. The evaluation gradings were based on resolution of skeletal structures, noise level, clarity and characteristics of findings in bone scan.

1. Introduction

Denoising in nuclear medicine can be done in various ways for various purposes. The advancement of imaging hardware allows higher sensitivity, which allows a better count statistic. On the other hand, denoising by filters allow better post-processing of observed count statistics. Of these filters, analytical filters have a limitation of acceptable noise level due to the low complexity of the model. However, data-driven filters have shown a higher tolerance on the noise level and robustness on noise levels which is beyond filter design limits.

We have previously shown the high performance of deep learning-based denoising methods. Moreover, we have shown that using the interpolation of the short scan and the output of self-supervised denoising network can reduce discrepancy from the full scan [1]. We have also shown the relation between the supervised denoising and self-supervised denoising.

Bone scan is a common clinical practice performed to evaluate skeletal lesions and metastases of tumor using gamma camera. Despite its benefits, reducing scan time or radiotracer dose without loss of critical information is challenging. We applied deep learning-based denoising filters on quarter-time bone scan images and evaluated the clinical value of these results. We analyzed the performance of these filters in the clinician's point of view.

2. Methods

For the process of developing the deep denoising filter and evaluation, ^{99m}Tc-MDP or DPD bone scan data of 250 patients were acquired (200 for training and 50 for evaluation) using a GE Discovery 670 scanner. The acquisition of bone scan data was approved by the Institutional Review Board of Seoul National University Hospital (IRB No. C-2008-043-1146). From the list-mode data, we generated 5~50% time scan of the full scan duration to train the deep-denoising filter. We trained two denoising networks [2] in supervised manner, Noise2FullCount (N2F) and self-supervised manner, Noise2Noise (N2N) [3, 4].

For evaluation, we generated quarter-time scan (QS) from the list-mode data and rendered the output of N2F, N2N and the interpolation of QS and N2N making interpolated N2N (iN2N). Figure 1 shows an example of quarter-time bone scan, full-time bone scan and N2N, N2F, iN2N denoised scans. A board certified nuclear medicine physician and resident conducted the evaluation and compared the unfiltered full scan (FS), unfiltered QS, N2F, N2N, and iN2N filtered scan. Different processing for each subject's scan were given random indices (A~E) which was not open to the evaluators. The evaluation was done in order of group A, B, C, D, E, and group A was reevaluated for consistent result.

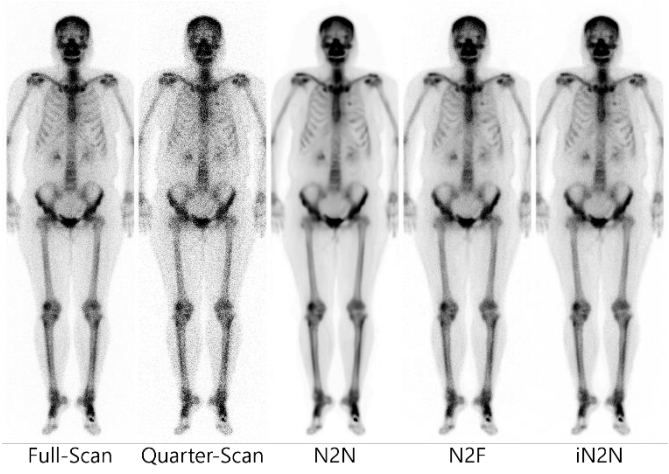


Figure 1. Full scan, Quarter scan and denoised scans

The evaluation focused on assessment of spatial resolution on large (ribs, femur) and small skeletal structures (T-L spine, radius, ulna, and fingers), noise level and clarity of the scan, and region, uptake and distinction of major findings. The spatial resolution, noise level, clarity and the distinction of findings was graded 1~4. Regarding the findings, the region was divided into head & neck, chest, T-L spine, pelvis, arm & leg, foot & hand and two findings were recorded at most. The uptake was graded -1~+3.

After the evaluation, the performance of denoising filters were compared to the full scan data. We performed a Wilcoxon test to check for significant difference of diagnostic performance between denoising methods and full scan. We also analyzed the inter-observer agreement by calculating Intraclass correlation (ICC) .

3. Results

Table 1 and Figure 2 summarizes the evaluation results. In terms of spatial resolution of large and small structures, both evaluators gave the highest grade to the N2N filtered scan, and the following were iN2N or FS, N2F, and finally QS. In terms of noise level, both evaluators agreed on grading higher in order of N2N, iN2N, N2F, FS, and QS. In terms of blurriness, evaluators gave the highest grade to the FS or the QS, and the following were N2F, iN2N, and N2N. In terms of uptake in findings, both evaluators agreed on grading higher in order of N2N, iN2N, N2F, FS, and QS. In terms of distinction of findings, the evaluators gave the highest grade to iN2N filtered scan, and the following were N2F or FS, N2N, and finally the QS.

On performing a Wilcoxon test on denoising methods against the FS, the difference of spatial resolution was significant only in QS. The difference of noise level was significant in N2N, iN2N and QS, and the difference of blurriness was significant in only N2N and partly N2F and iN2N. The uptake level and distinction in findings did not show significant difference from the FS. In terms of inter-observer agreement, the distinction of findings showed poor reliability and other evaluations showed moderate reliability.

The deep denoising filters applied on quarter time scan showed similar or better performance in clinical diagnosis except blurriness. Of the deep denoising filters, N2N showed the best performance while presenting blurry features. The supervised denoising N2F and self-supervised denoising iN2N showed less blurriness while showing similar performance to N2N. Finally, the deep denoising filters potentially have the strength to be used in clinical settings.

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) (Project Number: KMDF_PR_20200901_0028, 9991007087)

5. References

[1] Y. Si Young et al., "Self-supervised Denoising Towards Clinical Best – Application on Bone Scan" *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 63, supplement 2, 2022

[2] R. Olaf, F. Phillipp, B. Thomas. "U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation" *Proceedings of MICCAI,* Part III, p234-241, 2015

[3] L. Jaakko, et al., "Noise2Noise: learning image restoration without clean data" *International Conference on Machine Learning*, p.2965-2974, 2018

[4] W. Dufan et al., "Consensus neural network for medical imaging denoising with only noisy training samples" *Proceedings of MICCAI*, Part IV, p741-749, 2019

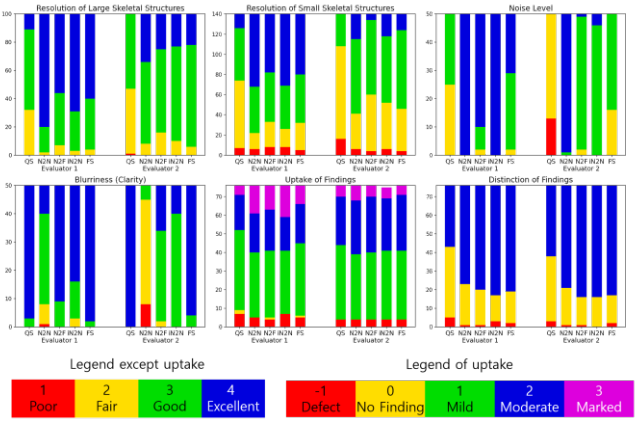


Figure 2. Clinical evaluation grading proportion of each evaluator

Eval. 1	QS	N2N	N2F	iN2N	FS
Res. L.	2.79	3.78	3.49	3.66	3.56
Res. S.	2.60	3.42	3.25	3.42	3.26
Noise	2.50	4.00	3.76	4.00	3.76
Clarity	3.94	3.02	3.82	3.62	3.96
Uptake	1.34	1.69	1.64	1.67	1.59
Distinct	2.80	3.38	3.46	3.51	3.47
Eval. 2	QS	N2N	N2F	iN2N	FS
Res. L.	2.52	3.26	3.09	3.13	3.16
Res. S.	2.11	2.90	2.61	2.80	2.80
Noise	1.74	3.98	2.98	3.08	2.68
Clarity	4.00	1.94	3.28	3.20	3.92
Uptake	1.53	1.63	1.58	1.60	1.56
Distinct	2.96	3.43	3.57	3.58	3.53

Table 1. Mean grade of QS, N2N, N2F, iN2N, and FS for each evaluator (1, 2) on spatial resolution (large, small), noise level and clarity, uptake and distinction of findings

P-139

신경교종 환자의 전체생존기간 예측을 위한 거리 상관관계 기반 멀티모달 MRI 통합 모델

나인예[1] , 박현진[1*]
성균관대학교 전자전기컴퓨터공학과[1]

Fusing Multimodal MRI Features guided using Distance Correlation to Predict Overall Survival in Glioma

Inye Na[1] , Hyunjin Park[1*]
[1]Department of Electrical and Computer Engineering, Sungkyunkwan University, Korea
niy0404@g.skku.edu, *hyunjinp@ssku.edu

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is a non-invasive method used to analyze diseases based on the characteristics of the region of interest. Combining various multimodal images can provide more complementary information and researchers are actively exploring this area. Our proposed method utilizes distance correlation (DC) to guide feature learning related to the target task from multimodal images. Experimentally, we applied this method to predict the overall survival of glioma patients and observed improvement compared to without DC (concordance-index [C-index] 0.56, log-rank p-value 0.22 vs. C-index 0.52, log-rank p-value 0.49). Our results also visually confirmed the effective fusion of features from each modality.

1. 연구 배경

자기공명영상(MRI)은 비침습적으로 신체 내부를 영상화하는 검사 방법으로 관심 영역의 특징을 바탕으로 질병을 분석하는데 활용된다. 또한 T1과 T1Gd, T2, FLAIR 등 다양한 기법으로 촬영된 멀티모달 영상을 조합하여 상호 보완적인 정보를 얻는 연구도 진행되고 있다[1].

Distance correlation (DC)은 두 랜덤 변수 간의 연관성을 측정하는 지표로 신경망 모델의 학습을 의도적으로 유도하는데 활용할 수 있다. Zhen et al.(2022)은 DC를 신경망 모델의 정규화와 제약 기법으로 사용했을 때의 이점들을 다양한 실험을 통해 증명하였다[2].

본 논문은 다중 모달리티 영상으로부터 효과적으로 결합된 특징을 추출하기 위해 DC를 활용하는 방법을 제안한다.

2.연구 방법

실험을 위해 Brain Tumor Segmentation Challenge (BraTS) 2020의 training 데이터를 사용하였다[3,4,5]. 이는 신경교종 환자의 수술 전 촬영된 MRI로 구성되어 있으며, 이 중 생존 데이터가 있는 236명의 데이터만을 사용하였다. 본 논문에서 제안하는 방법의 성능을 검증하기 위해 165명의 데이터를 training set으로, 26명의 데이터를 validation set, 45명의 데이터를 test set으로 랜덤하게 설정하였다.

신경교종 환자의 생존시간을 예측하기 위한 모델의 구조는 그림 1. 과 같으며, T1G와 T2, FLAIR MRI 영상을 입력으로 한다. 모델의 학습속도를 높이기 위해 사전 학습된 모델인 EfficientNet-B0 모델을 특징 추출기로 사용하였다[6].

생존 분석 문제에서 주로 사용되는 coxPH loss에 각 모달리티별 특징 추출기가 생존과 관련된 정보를 효과적으로 학습하도록 유도하기 위한 DC loss를 더하여 최종 손실 함수를 정의하였다.

$$\mathcal{L} = \mathcal{L}_{coxPH} + \lambda \mathcal{L}_{DC}$$

$$\mathcal{L}_{DC} = (1 - DC_{Target}) + (1 - DC_{T1Gd}) + (1 - DC_{T2}) + (1 - DC_{FLAIR})$$

$\mathcal{L}_{DC}$ 는 결합된 특징(fused features)이 생존 시간과 높은 상관관계를 갖도록 하고, 이를 모달리티별 특징에 전파하여 각 특징 추출기가 생존과 연관된 특징을 학습하도록 유도하는 역할을 한다. 따라서, 학습 초기에는 λ를 0.0으로 설정하고, tartget task를 위한 학습이 어느정도 이뤄졌을 때, 1.0으로 설정하였다.

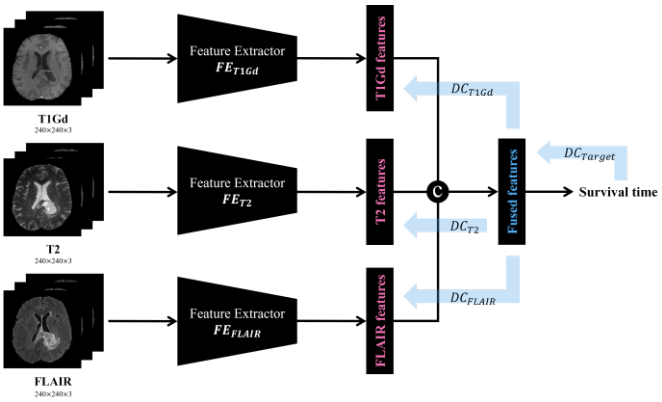


그림 1. 모델 구조

모델 학습을 위한 batch size는 128, Adam optimizer를 이용하였으며, 초기 learning rate는 1e-3로 설정하고, 총 200 epoch까지 학습을 진행하였다.

3. 연구 결과

실험 결과 $\mathcal{L}_{coxPH}$ 만으로 학습한 모델은 검증 데이터에 대해 C-index 0.52, log-rank p-value 0.49의 성능을 보인 반면, $\mathcal{L}_{DC}$ 를 추가한 모델은 C-index 0.56, log-rank p-value 0.22로 보다 나은 성능을 보였다.

그림 2. 와 그림 3. 은 t-SNE 알고리즘을 이용하여 1,000차원의 특징을 2차원으로 시각화한 결과를 보여준다. 이를 통해서도 $\mathcal{L}_{DC}$ 를 추가한 모델이 신경교종 환자의 생존과 관련된 특징을 더 효과적으로 학습하였음을

시각적으로 확인할 수 있다.

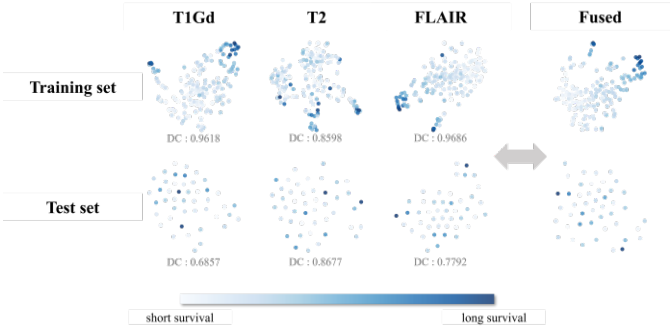


그림 2. 최종 모델의 모달리티별 특징 t-SNE 시각화 결과

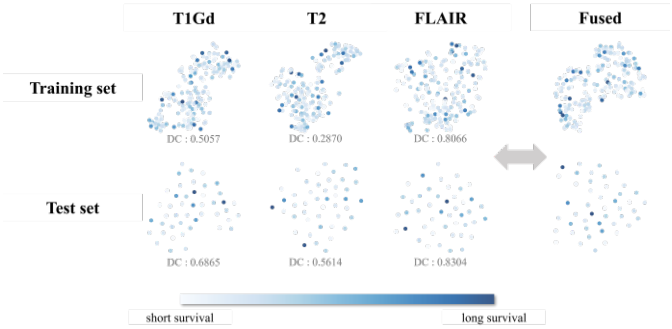


그림 3. 기본 모델의 모달리티별 특징 t-SNE 시각화 결과

4. Acknowledgements

This study was supported by National Research Foundation (NRF-2020M3E5D2A01084892), Institute for Basic Science (IBS-R015-D1), ITRC support program (IITP-2023-0-01798), AI Graduate School Support Program (2019-0-00421), ICT Creative Consilience program (IITP-2023-2020-0-01821), and the Artificial Intelligence Innovation Hub program (2021-0-02068).

5.참고 문헌

[1] H Hermessi et al., “Multimodal medical image fusion review: Theoretical background and recent advances”, Signal Processing, vol. 183, 108036, 2021

[2] X Zhen et al., “On the versatile uses of partial distance correlation in deep learning”, European Conference on Computer Vision, Springer, Cham, 2022

[3] B. H. Menze et al., “The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (BRATS)”, IEEE transactions on medical imaging, vol. 34, no. 10, pp. 1993-2024, 2014

[4] S. Bakas et al., “Identifying the best machine learning algorithms for brain tumor segmentation, progression assessment, and overall survival prediction in the BRATS challenge”, arXiv preprint arXiv:1811.02629, 2018

[5] S. Bakas et al., “Advancing the cancer genome atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features”, Scientific data, vol. 4, no. 1, pp. 1-13, 2017

[6] Tan, Mingxing and Quoc Le., “Efficientnet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks”, International conference on machine learning, PMLR, p. 6105-6114, 2019

P-140

양성돌발성두위현훈의 진단 보조를 위한 딥러닝 기반 시계열 안진 신호 분류

이예린[1], 서영준[2,3*], 양세정[1*]

연세대학교 원주의과대학 정밀의학과[1]

연세대학교 원주의과대학 이비인후과학교실[2]

연세대학교 원주의과대학 청각재활연구소[3]

Time-series nystagmus classification for diagnostic assistance of benign paroxysmal positional vertigo using deep neural networks

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

Department of Precision Medicine[1],

Department of Otorhinolaryngology[2],

Research Institute of Hearing Enhancement[3],

Yonsei University Wonju College of Medicine, Korea

[*]okas2000@hanmail.net, [*]syang@yonsei.ac.kr

Abstract

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is a peripheral vestibular disease in which otoliths flow into the semicircular canals and disrupt equilibrium, causing dizziness. The nystagmus of posterior canal BPPV is easily confused with upward nystagmus with the naked eye because it is difficult to confirm rotation due to the round shape of the pupil. Therefore, to accurately diagnose BPPV, specialized training on dizziness is required, but it is difficult to accommodate all patients due to the insufficient number of specialists compared to the prevalence of BPPV. In this study, as the first step of the BPPV diagnostic aid algorithm, the deep learning method is used to determine the range of nystagmus that is difficult to determine with the naked eye during nystagmus examination. The dataset used in the experiment was 97 infrared videos of video-nystagmography retrospectively acquired at Yonsei University Wonju Severance Hospital. GRU-D and TCN, neural network-based models optimized for learning one-dimensional data, were selected to deal with time-series one-dimensional data obtained from video nystagmus examination data. As a result of the experiment, TCN-mean showed the best performance in all four indicators set in this study.

1. 연구 배경

양성돌발성두위현훈(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)은 이석이 반고리관에 유입되어 평형감각에 혼란을 일으킴으로써 어지럼증이 유발되는 말초성 전정 질환으로, 병원에 내원하여 어지럼증을 호소하는 환자 중 대부분이 진단받는 질병이다. BPPV의 진단은 자세검사를 통해 특정 반고리관을 자극하고 피검사자의 눈을 관찰하여 주기적이고 무의식적 눈의 떨림 현상인 안진이 발생하는지 확인하는 방식으로 이루어진다. BPPV 중에서도 가장 발생률이 높은 후반고리관 BPPV는 Dix-Hallpike 검사로 진단하며, 양성일 경우 환자의 눈에 병변측 방향으로 회전성 상향 안진이 나타난다. 후반고리관 BPPV의 안진은 눈동자의 둥근 형태로 인하여 회전을 확인하기 어려우므로 육안으로는 상향 안진으로 혼동하기 쉬운 특성을 가지고 있다. 따라서 BPPV를 정확하게 진단하기 위해서는 어지러움에 대한 전문적인 훈련을 요구하지만 BPPV의 유병률에 비해 전문의의 수가 부족하여 모든 환자를 수용하기 어렵다.

최근 컴퓨터 비전과 인공지능 기술의 발전에 따라 컴퓨터도움진단(computer-aided diagnosis)의 개발이 활발하게 이루어지고 있다. 보다 더 빠른 진단과 효율을 높이기 위하여 진단을 보조할 수 있는 방법으로 인공지능 기술을 적용한 BPPV의 진단 보조 알고리즘이 필요하다. 본 연구에서는 BPPV 진단 보조 알고리즘의 첫 단계로 안진 검사 시 맨눈으로 판별하기 어려운 안진이 발생하는 범위를 딥러닝 방법을 이용하여 판별하고자 한다.

2.연구 방법

실험에 사용한 데이터셋은 연세대학교 원주 세브란스 병원에서 후향적으로 획득한 97개의 비디오안구운동검사 적외선 비디오를 사용하였다. 본 연구는 연세대학교 원주의과대학 생명윤리심의위원회의 승인(No. CR319082)을 받고 모든 실험 대상자로부터 서면동의를 받은 후 진행하였다. 실험 대상은 총 83명으로, 46명의 BPPV군과 37명의 정상군으로 구성되어 있고, BPPV군은 모두 후반고리관 BPPV를 진단받은 대상으로 이루어져 있다. 검사는 자발안진 검사, Dix-Hallpike 검사, 앙와위 머리회전 검사, 머리흔듦 검사, 고개 숙임-젖힘 검사로 구성되었으며, BPPV군 데이터에서 안진이 발생한 구간을 2인의 이비인후과 전문의가 표시하여 약 3초에서 15초 길이의 105개 데이터를 획득하였다. 정상군 데이터는 BPPV군 데이터의 길이와 유사하도록 만들기 위하여 영상을 10초 간격으로 편집하여 총 735개의 데이터를 획득하였다. 데이터의 수가 적으므로 k-겹 교차 검증(k-fold cross-validation)을 수행하기 위해서 데이터를 6개로 분할한 뒤 4개를 학습 데이터, 1개를 검증 데이터, 2개를 테스트 데이터로 사용하였다.

모델을 학습하기에 앞서 영상 데이터에서 동공의 위치를 획득하기 위해서 동공 추적 알고리즘을 적용했다. 동공 추적 알고리즘은 영상을 이진화한 후 모폴로지 연산을 통해 노이즈를 제거하고, 타원 근사를 통해 동공의 형태를 구하여 그 중심을 동공의 위치로 지정하는 과정으로 이루어져 있다. 동공 추적 알고리즘에서 획득한 위치가 일정 이상을

벗어났을 경우와 눈을 감거나 영상에서 벗어나는 등으로 인하여 획득한 영역이 줄어들었을 경우 결측치로 처리하였다. 이 때 결측치의 비율이 전체의 20%를 초과할 경우 데이터셋에서 제거하여 총 326개의 데이터를 훈련에 사용하였다. 획득한 데이터셋의 예시는 그림 1에 표시하였다.

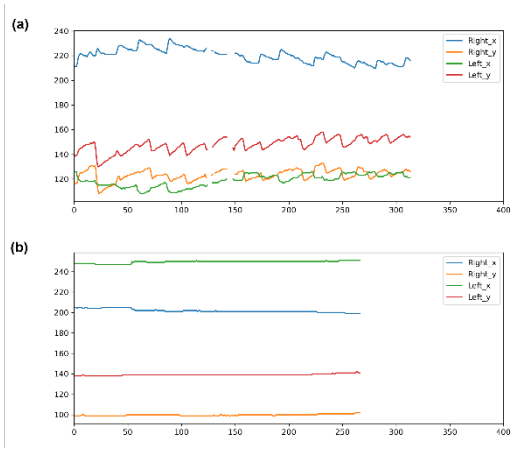


그림 1. 데이터셋의 예시. (a) 안진 데이터, (b) 정상 데이터

비디오안구운동검사 데이터에서 획득한 시계열 1차원 데이터를 다루기 위해 1차원 데이터를 학습하는 데 최적화된 신경망 기반 모델 GRU-D와 TCN을 선택했다[1-2]. GRU-D는 기존 1차원 데이터를 학습하는 데 사용하는 신경망인 순환 신경망에 장기 기억 능력을 추가한 LSTM의 구조와 유사하지만 파라미터 수를 줄이고 장기 기억 능력을 유지하도록 개발한 모델인 GRU에 헬스케어 데이터에서 종종 발생하는 결측치를 다루기 위해 붕괴(decay) 변수를 추가한 모델이다. TCN은 순환 신경망 계열 모델에서 벗어나 2차원 데이터를 학습하는 데 사용하는 합성곱신경망을 1차원 데이터에 사용할 수 있도록 가공한 모델로, 순환 신경망 계열의 고질적 문제점이었던 병렬 연산이 불가능하다는 점을 극복하여 정확도와 학습 속도를 모두 증가시킨 모델이다. 본 연구에서는 시선 추적 데이터에서 발생하는 결측치에 대응할 수 있는 GRU-D와 시계열 데이터 분야에서 우수한 성능을 보이는 TCN 모델의 분류 성능을 비교했다.

모델에 학습하는 데이터는 다음과 같은 전처리 과정이 적용되었다. 영상에서 눈의 위치가 일정하지 않으므로 데이터의 평균을 구하여 원본 데이터와의 차를 구했다. 데이터의 길이가 일정하지 않으므로 최대 길이 500을 기준으로 남는 부분을 0으로 채웠다. 이러한 결측치를 다루기 위해 결측치 대체법을 4가지로 설정하여 비교하였다. 첫번째는 마지막으로 관측한 값으로, 두번째는 데이터의 평균으로, 세번째는 선형 보간법으로 도출한 값으로, 네번째는 0으로 대체하는 방법이며, 각각 'last', 'mean', 'linear', 'zero'로 표시했다.

모델의 학습 시 BPPV군의 정답은 1로, 정상군의 정답은 0으로 처리하였으며 이진 분류 문제이므로 손실 함수는 이진 교차 엔트로피 손실 함수를 사용했다. 정답별로 데이터셋의 크기가 다르므로 손실 함수에 데이터의 비율에 따라 가중치를 추가하여 보정하였다. 옵티마이저는 Adam을 사용했고 학습률은 초기에 0.001로 설정한 뒤 7 에포크마다 0.5배씩 감소하도록 설정했다. 배치 크기는 256을 선택하였으며 최대 에포크는 500을 설정하고 검증 데이터셋의 손실값이 100 에포크 동안 감소하지 않을 경우 학습을 종료한 후 손실값이 가장 낮은 모델의 파라미터를 테스트 데이터셋에 적용하여 성능을 평가했다.

3. 연구 결과

본 연구에서 사용한 성능 지표는 총 네 가지로, 다음과 같은 식을 사용하여 도출하였다.

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}, Recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$F1 = 2 \times \frac{Precision \times Recall}{Precision + Recall}$$

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + FN + FP + TN}$$

모델과 결측치 대체법에 따른 성능 지표는 표 1에 표시하였다. 실험 결과 TCN-mean이 네 가지 지표 모두에서 0.5088, 0.3246, 0.3583, 0.7437으로 가장 우수한 성능을 보였다.

	Precision	Recall	F1 score	Accuracy
GRU-D	0.2751 ±0.4454	0.0873 ±0.2652	0.0571 ±0.1311	0.7326 ±0.0881
TCN-last	0.5003 ±0.1721	0.3070 ±0.1788	0.3512 ±0.1682	0.7475 ±0.0637
TCN-mean	**0.5088 ±0.1910**	**0.3246 ±0.1792**	**0.3583 ±0.1521**	**0.7437 ±0.0377**
TCN-linear	0.3244 ±0.2433	0.1787 ±0.1215	0.2055 ±0.1124	0.6965 ±0.0746
TCN-zero	0.4865 ±0.1690	0.2983 ±0.1730	0.3404 ±0.1607	0.7434 ±0.0557

표 1. 모델과 결측치 대체법에 따른 성능 비교

본 연구에서는 후향적으로 획득한 비디오안구운동검사 데이터에서 동공의 위치를 정량화하고 두 가지의 딥러닝 기반 분류기를 학습하여 성능을 비교했다. 평균값으로 결측치를 대체한 후 합성곱신경망 기반 모델인 TCN을 분류기로 사용했을 때 가장 높은 성능을 보였으나 진단 보조기로 사용하기에는 부족한 성능을 보였다. 또한 데이터의 수가 딥러닝을 적용하기에는 매우 적었으며, 실시간으로 안진을 구분할 수 없었다. 향후 연구에서는 추가 데이터의 수집과 1차원 데이터셋에서 적용할 수 있는 데이터 증강 기법을 통해서 본 연구의 문제점인 데이터의 수를 극복하고, BPPV의 진단 보조 알고리즘의 기능을 수행하기 위하여 실시간으로 안진을 구분할 수 있는 방법을 설계하고자 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2C2091160).

5.참고 문헌

[1] B, Shaojie *et al.*, "An empirical evaluation of generic convolutional and recurrent networks for sequence modeling," *arXiv preprint arXiv:1803.01271*, 2018.

[2] C, Zhengping *et al.*, "An empirical evaluation of generic convolutional and recurrent networks for sequence modeling," *Scientific reports*, vol. 8, no. 1, pp. 6085, 2018.

P-141

합성곱 신경망 기반 유전체 연구에서 정규화 기법의 효과 분석

이재형[1], 석현석[2], 권오석[3], 박희남[3], 신항식[4*]

[1]울산대학교 아산융합의학원 의공학전공, [2]전남대학교 바이오메디컬공학협동과정, [3]연세대학교 의과대학 연세의료원

[4]울산대학교 의과대학 서울아산병원

The Impact of Regularization Techniques on Convolutional Neural Network-based Genomic Study

Jaehyung Lee[1], Hyeon Seok Seok[2], Oh-Seok Kwon[3], Hui-Nam Pak[3], Hangsik Shin[4*]

[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]Yonsei University College of Medicine, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

[4]Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, University of University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

*hangsik.shin@amc.seoul.kr

Abstract

This study aims to evaluate the impact of applying regularization technique to convolutional neural network (CNN) models based on genomic data in terms of performance and stability. The experimental results demonstrate that the general CNN model achieved an average AUC of 0.788 with a standard deviation of 0.264. On the other hand, the model with L2 regularization achieved an average AUC of 0.997 with a standard deviation of 0.002. However, the model with batch normalization exhibited an average AUC of 0.647 with a standard deviation of 0.014. These results suggest that L2 regularization improves both training accuracy and performance on test data, while batch normalization stabilizes the training process but leads to decreased performance, especially in the case of genomic data with substantial individual variations.

1. 배경

현재 유전체 연구에서는 심층 신경망, 오토인코더, 순환 신경망과 같은 다양한 인공지능 방법이 적용되고 있지만, 커널 가중치 공유, 자동 특징 추출, 간단하면서도 효율적인 학습 절차, 높은 선택성 및 불변성 등의 장점을 가진 합성곱 신경망(convolutional neural network, CNN)이 가장 흔히 사용되고 있다 [1]. 그러나 유전체 데이터의 경우 매우 높은 차원을 가지면서 각 입력 지표의 정보량이 매우 높고, 개인간 편차가 크기 때문에 과적합이 발생할 가능성이 항상 존재한다[2].

과적합을 방지하기 위한 방법으로 정규화 기법이 자주 사용된다. 이 중 배치 정규화(batch normalization)는 입력 데이터의 평균과 분산을 이용하여 각 층의 활성화 값을 정규화하는 방법으로 모델이 각 데이터의 특성을 일관되게 인식하고 학습할 수 있다는 장점을 가진다[3]. 또다른 자주 사용되는 정규화 방법 중 L2 규제(L2 regularization)는 모델의 가중치에 대한 제약을 가하는 방법으로, 가중치의 크기를 제한하여 모델이 특정 유전체 패턴에 과도하게 의존하지 않도록 하는 특징이 있다[4].

본 연구의 목표는 유전체 데이터를 활용한 합성곱 신경망 모델에 정규화 기법들을 적용하고 학습과정에서의 안정성과 성능을 확인하는 것이다. 이 연구에서는 CNN 기반 유전체 연구에서 우수한 성과를 보이는 것으로 알려진 심방세동 식별 모델을 예로 들어 정규화 기법의 효과를 평가하고 검증한다.

2. 방법

데이터는 한국 심방세동 네트워크(n=200)와 연세 세브란스 병원 심방세동 카테터 절제술 시술 코호트(n=672)의 심방세동 환자(n=872)와 한국 건강검진 코호트(n=3,700), 한국 농촌지역 코호트(n=1,786)의 대조군(n=5,486)으로 구성되어 있다[5]. 유전체 데이터는 1번 염색체부터 22번 염색체 범위의 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) 531,766개로 구성되어 있으며, 표준절차에 따라 DNA을 추출하고 Affymetrix Human SNP 6.0 Gene Chip array (Affymetrix, Santa Clara, California, USA)로 획득되었다.

인공지능 모델에 사용하기 전에 카이 제곱 검정을 통해 유의수준 $P<0.05$로 SNP을 스크리닝 하였다. 대립 유전자 코딩은 덜 빈번한 동형 접합을 2, 더 빈번한 동형 접합을 0, 이형 접합을 1, 결측 값을 -1로 부호화 하였다[6].

기본 합성곱 신경망 모델은 128개의 필터와 커널 크기 2인 1차원 합성곱 층과 128개의 노드의 완전연결층으로 구성하였다. 모든 모델에 합성곱 층과 완전연결층의 활성화함수는 ReLU (rectified linear unit), 손실함수는 이진 교차 엔트로피, 옵티마이저는 Adam, 학습률은 0.005, 배치크기는 32를 적용하였으며 검증 손실 값이 최소일 때 모델을 최적 모델로 사용하였다.

이 연구에서는 배치 정규화와 L2규제를 정규화 기법으로 적용하였다. 배치 정규화는 기본 합성곱 신경망 모델에서 합성곱 층과 완전연결층에 배치 정규화를 적용하였으며, L2규제는 합성곱 층과 완전연결층에 L2규제(λ=0.001)를 적용하였다.

검증방법으로 시험데이터와 모델 개발 데이터를 2:8비율로 나누고 시험데이터를 변경하면서 반복하는 5겹 교차 검증(5-fold cross validation)을 사용하였다. 모델 학습시에는 개발 데이터세트 중 20%를 임의 추출하여 검증 데이터로 사용하였다. 모든 모델은 각 겹(fold)마다 학습데이터 기준으로 SNP을 스크리닝한 후 학습에 사용하였다. 데이터 분할시 학습, 검증, 시험데이터세트 모두 심방세동 환자와 대조군의 비율이 유지되도록 하였다. 성능평가로는 매 겹마다 AUROC (area under the receiver operating characteristic curve), AUPRC (area under precision recall curve)와 최적 임계 값에서의 균형 정확도, 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 확인하였다.

3. 결과

그림 1은 모델 별 학습과정에서 학습과 검증 데이터에 대한 정확도 변화 추이를 보여주며, 그림 2와 표 1은 각

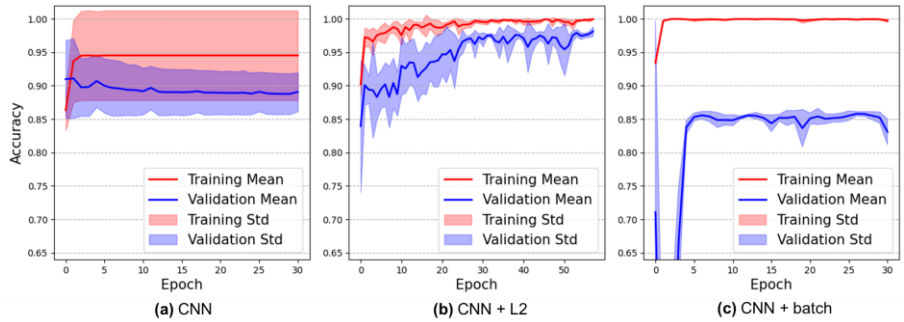


그림 1. 모델별 훈련 및 검증 결과: (a) CNN, (b) CNN with L2 regularization(λ=0.001), (c) CNN with batch normalization

표 1. 모델별 평균 성능 및 편차

Models	CNN	CNN with L2 regularization	CNN with Batch Normalization
AUROC	0.788 (±0.264)	0.997 (±0.002)	0.647 (±0.014)
AUPRC	0.600 (±0.432)	0.986 (±0.008	0.228 (±0.009)
ACC	0.765 (±0.245)	0.980 (±0.003)	0.619 (±0.019)
SE	0.582 (±0.531)	0.979 (±0.007)	0.582 (±0.052)
SP	0.949 (±0.081)	0.979 (±0.009)	0.656 (±0.079)
PPV	0.423 (±0.420)	0.895 (±0.045)	0.216 (±0.024)
NPV	0.942 (±0.072)	0.997 (±0.001)	0.908 (±0.004)

*CNN: Convolutional Neural Network, AUROC: Area under ROC curve, AUPRC: Area under PR curve, ACC: balanced accuracy, SE: sensitivity, SP: specificity, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value

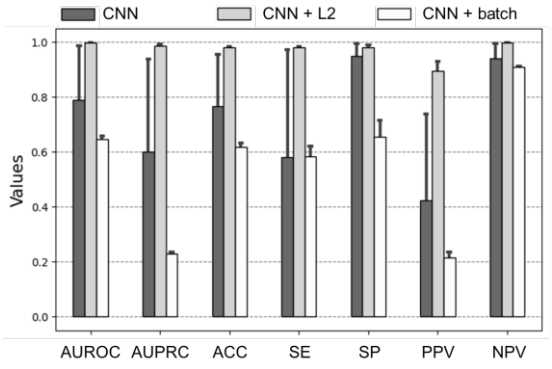


그림 2. 모델별 평균 성능 비교 결과

(CNN: Convolutional Neural Network, AUROC: Area under ROC curve, AUPRC: Area under PR curve, ACC: balanced accuracy, SE: sensitivity, SP: specificity, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value)

합성곱 신경망 모델마다 교차검증을 통해 측정한 시험 데이터의 성능 지표의 평균과 표준편차를 보여준다. 각 겹별로 28,866-30,413개의 스크리닝된 SNP이 사용되었다.

L2규제가 적용된 합성곱 신경망은 모든 지표에서 가장 높은 성능을 보였으며, 기본 합성곱 신경망은 편차가 컸으며, 배치 정규화가 적용된 합성곱 신경망은 대부분 지표에서 낮은 성능을 보였다. L2규제가 적용된 합성곱 신경망과 기본 합성곱 신경망을 비교해 보았을 때, AUROC 0.209, AUPRC 0.385, 민감도가 0.398 상승했으며, 그림 1에서 일반 합성곱 신경망의 경우 일부 훈련 단계에서 학습이 진행되지 않는 지역 최솟값 문제(Local minima)가 발견된 반면, L2규제를 적용했을 때 모든 훈련 단계에서 상승하는 곡선을 보였다. 이는 L2규제를 추가했을 때 합성곱 신경망의 지역 최솟값 문제가 해결된 것으로 보인다. 배치 정규화가 적용된 합성곱 신경망의 결과는 그림1의 (c)처럼 학습 과정 정확도는 증가 곡선을 보였고 겹 별 편차도 매우 작은 것으로 나타났지만 학습과 검증 데이터에서의 차이가 크고, 시험데이터의 결과 AUROC는 0.141, AUPRC는 0.373, 균형 정확도는 0.146가 감소되었다. 이는 배치 정규화가 배치의 통계정보를 사용하여 데이터의 분포를 조정하여 모델의 학습을 안정화하지만, 시험 데이터 평가에서 개인별로 차이가 큰 유전체 데이터로 인해 시험 데이터와 학습데이터의 분포의 차이가 커, 학습에서 계산된 통계정보가 일치하지 않아 성능이 감소하는 것으로 예상된다.

4. 결론

유전체 데이터 기반 합성곱 신경망 모델에 L2 규제와 배치 정규화를 적용하여 각 모델의 성능과 학습 정확도 변화를 비교했을 때, L2 규제는 학습의 안정성과 시험 데이터에서의 성능을 모두 향상시켰으며 배치 정규화는 학습의 안정성을 증가시켰지만 성능부분애서 감소를 확인하였다. 이는 유전체 데이터와 같이 개인의 특성이 강한 데이터에서는 입력 데이터 값을 정규화하는 것보다 모델의 가중치에 제약을 주는 것이 효과적이라 판단된다.

5. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처 전주기의료기기 연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. RS-2022-00141473).

6.참고 문헌

[1] J. Liu, et al. "Application of deep learning in genomics.", *Science China Life Sciences*, Vol. 63, pp. 1860-1878, 2020.

[2] R. Clarke, et al. "The properties of high-dimensional data spaces: implications for exploring gene and protein expression data.", *Nature reviews cancer*, Vol. 8, No. 1, pp. 37-49, 2008.

[3] N. Bjorck, J. Gomes, and C. L. Zitnick, "Understanding batch normalization.", *in Advances in Neural Information Processing Systems*, Vol. 31, 2018.

[4] C. Cortes, M. Mohri, and A. Rostamizadeh, "L2 regularization for learning kernels.", *arXiv preprint arXiv:1205.2653*, 2012.

[5] 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, pp. 2586-2594, 2017.

[6] I. Stranden and O. F. Christensen, “Allele coding in genomic evaluation.”, *Genetics Selection Evolution*, Vol 43, No.1, p.1-11, 2011.

Estimation of Systolic and Diastolic Blood Pressure using Convolutional Neural Network on Photoplethysmogram (PPG) and Electrocardiogram (ECG) Signals

Bharindra Kamanditya[†], Nurul Qashri M.T. [†], Yunendah Nur Fu'adah[†], Ki Moo Lim[†‡]
Department of IT Convergence[†]
Kumoh National Institute of Technology,
Gumi, South Korea
Department of Medical IT Convergence Engineering[‡]
Kumoh National Institute of Technology, Korea
Gumi, South Korea
kmlim@kumoh.ac.kr

Abstract

Blood pressure estimation is an important aspect of healthcare monitoring. In this study, we proposed a deep learning-based approach for predicting systolic and diastolic blood pressure using electrocardiography (ECG) and photoplethysmography (PPG) signals. We compared the estimation performance of invasive ECG data collection with non-invasive PPG data collection. Our results showed that the ECG-based approach outperformed the PPG-based approach in terms of estimation accuracy. We also compared two deep learning models, namely the CNN-Dense network model and the CNN-LSTM cell model. Our findings suggest that predicting SBP is a more challenging task compared to DBP, with higher error values observed for SBP. The invasive ECG data collection method achieved better performance, passing all standards of evaluation with maximum grades, while the PPG-based approach failed to meet the AAMI grade and resulted in a B grade for both BHS and IEEE using CNN-Dense Network. Our proposed method has the potential to improve the accuracy of blood pressure estimation in clinical settings.

1. Introduction

Blood pressure is measured using both invasive and noninvasive techniques. In the most popular noninvasive technique, air is injected into the cuff to constrict the blood vessels in the forearm, which causes a pulse sound to be produced [1]. Blood pressure cannot be continually recorded while employing a cuff for noninvasive blood pressure monitoring. Blood pressure may be continually recorded using the invasive blood pressure measuring technique. The blood pressure is monitored by putting a cannula into an artery, however it is only used for patients with acute cardiac failures who are in a critical condition in an intensive care unit (ICU) [2]. For both noninvasive and invasive blood pressure readings, many research groups have developed an algorithm based on photoplethysmography (PPG) and electrocardiography (ECG) [3].

In this paper, we have proposed a comparison result in estimation performances by deep learning model on the invasive data collection method of ECG signal and its counterpart, the non-invasive data collection method of PPG signal. Furthermore, experimental result of predicting systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) using our proposed network have shown great accuracy.

2. Methods

The systolic and diastolic estimation system proposed in this paper, for explanation purposes, can be divided as two processes: Data Acquisition and Preprocessing part, and The Model of Regression Problem Estimator part, respectively.

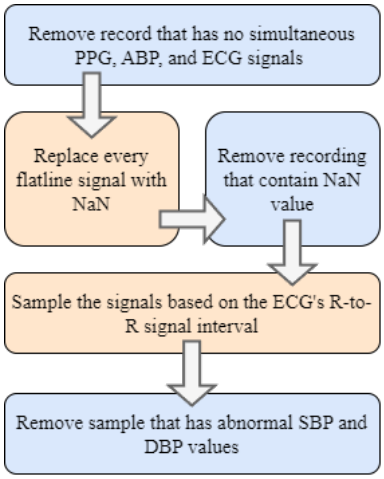


Figure 2.1. Preprocessing diagram of our proposed model

Data Acquisition and Preprocessing. The main objective of our developed method is to solve the problem of estimating the SBP and the DBP values by processing human biometric such as PPG signal or ECG signal. The third major release of Medical Information Mart for Intensive Care (MIMIC-III) database is a very-large scale records that contain our needed information, which was collected from patients during hospital admissions in the ICU. Following acquisition, each record was filtered with preprocessing steps as depicted in Figure 2.1. As a result, we collected records from 48 distinct subjects that contained ABP, ECG, and PPG waveforms. Examples of these signals can be seen in Figure 2.2. Input signals, i.e., PPG and ECG, are normalized by scaling, while target SBP and DBP values are extracted from the ABP signal as its maximum and minimum values, respectively. Lastly, sampled signal distributions over SBP and DBP values, in which the 295,731 total samples are split into 1:4 ratio of testing to training, as used in our model can be seen in Figure 2.3.

The Model of Regression Problem Estimator. Deep learning models consisted of Convolutional Neural Networks, Long Short-Term Memory Cell, and Artificial Neural Networks are considered in our proposed model for predicting the SBP and DBP values. We carefully

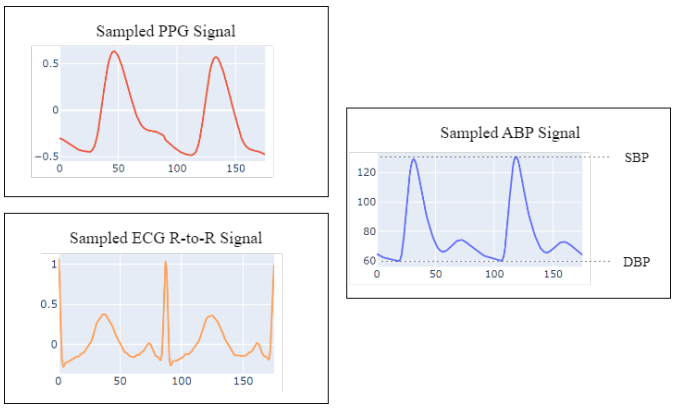


Figure 2.2. Example of preprocessed signal input (top-left, bottom-left) and extracted SBP and DBP values from the blood pressure signal (right).

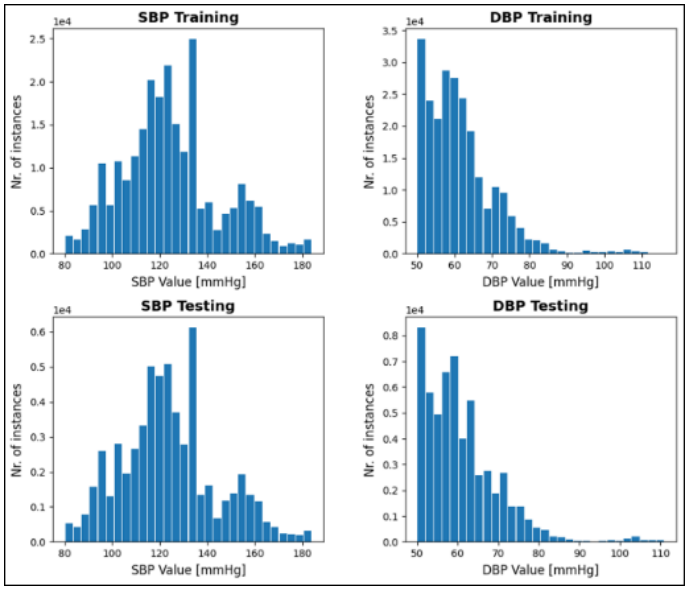


Figure 2.3. Distributions of training samples over SBP (top-left) and DBP values (top-right), and testing samples over SBP (bottom-left) and DBP values (bottom-right).

construct the structures of each layer in our model and resulted in two different system: CNN-Dense network model and CNN-LSTM cell model. Both models minimize the mean squared error as the training reiterates, and the process of calculating the prediction error for each model is depicted in Figure 2.4.

3. Results

We compare the results of both different models used and different signals. Table 1 show the comparisons in various blood pressure error metric, while Table 2 show the comparisons in BHS, AAMI, and IEEE Standards of Evaluation. From both table we can see that prediction trend for DBP values is that it has lower error value compared to SBP values. This might be the result of higher variability and SBP values during testing and show that predicting SBP value is a considered as more difficult regression task. From the experiment we can also conclude that using invasive data collection method of ECG signal achieve lower error and pass every standards of evaluation with maximum grades, compared to PPG signal as input in which it failed the AAMI Grade and had resulted in B Grade for both BHS and IEEE using CNN-Dense Network.

Table 1. Performance Comparison of CNN-Dense and CNN-LSTM Models by SBP and DBP Error in Various Metrics

Input	Output	Model	Blood Pressure Error (mmHg)		
			MAE	SD	RMS
PPG	SBP	CNN-Dense	5.820	8.495	8.534
		CNN-LSTM	4.510	6.988	6.988
	DBP	CNN-Dense	2.862	4.022	4.059
		CNN-LSTM	2.148	3.266	3.269
ECG	SBP	CNN-Dense	4.586	6.428	6.448
		CNN-LSTM	3.622	5.382	5.392
	DBP	CNN-Dense	2.672	3.664	3.664
		CNN-LSTM	1.847	2.660	2.661

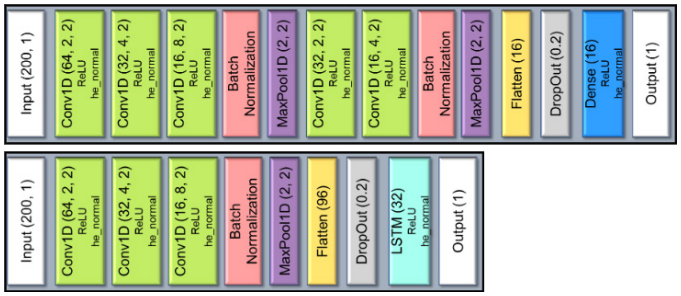


Figure 2.4. Structures of CNN-Dense network model (top) and CNN-LSTM cell model (bottom)

Table 2. Performance Comparison of CNN-Dense and CNN-LSTM by BHS, AAMI, and IEEE Standards of Evaluation

Input	Output	Model	Standards of Evaluation: BHS Cumulative Percentage (%)				AAMI Grade	IEEE Grade
			Δx ≤ 5mmHg	Δx ≤ 10mmHg	Δx ≤ 15mmHg	Grade		
PPG	SBP	CNN-Dense	58.625	84.747	92.798	B	Fail	B
		CNN-LSTM	70.625	90.432	95.583	A	Pass	A
	DBP	CNN-Dense	84.416	97.102	99.200	A	Pass	A
		CNN-LSTM	91.052	98.256	99.442	A	Pass	A
ECG	SBP	CNN-Dense	66.822	89.344	96.308	A	Pass	A
		CNN-LSTM	76.346	94.040	97.891	A	Pass	A
	DBP	CNN-Dense	84.977	97.860	99.759	A	Pass	A
		CNN-LSTM	94.078	99.144	99.879	A	Pass	A

4. Acknowledgements

This research was partially supported by NRF (National Research Foundation) under basic engineering research project (2016R1D1A1B0101440) and the EDISON (NRF-2011-0020576) Programs, and the Grand Information Technology Research Center Program through the Institute of Information & Communications Technology and Planning & Evaluation (IITP) funded by the Ministry of Science and ICT (MSIT), Korea (IITP-2020-2020-0-01612)

5. References

[1] Alpert, B. S., Quinn, D. & Gallick, D. Oscillometric blood pressure: A review for clinicians. J. Am. Soc. Hypertens. 8, 930–938 (2014)

[2] Chen, S., Ji, Z., Wu, H. & Xu, Y. A non-invasive continuous blood pressure estimation approach based on machine learning. Sensors **19**, 2585 (2019).

[3] Jeong, D.U., Lim, K.M. Combined deep CNN–LSTM network-based multitasking learning architecture for noninvasive continuous blood pressure estimation using difference in ECG-PPG features. Sci Rep 11, 13539 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-92997-0

P-143

CardioSim: GUI based simulator for drug-toxicity evaluation

Aroli Marcellinus[1*] , Ali Ikhsanul Qauli , Ki Moo Lim[1]
Department of IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Korea
*armarcell@kumoh.ac.kr

Abstract

The field of cardiac safety pharmacology is focused on studying the potential for torsade de pointes (TdP) in new drugs. The Comprehensive In vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) was developed to use computer simulations to predict the risk of drug-induced TdP. However, the current method of CiPA assessment often does not account for the natural variability in cardiac cells. This study aimed to investigate whether variability in metabolic status and cellular makeup could affect the accuracy of drug risk prediction. The researchers used a ventricular cell model to evaluate the proarrhythmic effects of 12 CiPA drugs on cells with varying levels of spermine concentration (as influenced by metabolic conditions) and L-type calcium permeability (due to genetic mutations).Our research aim to create this experiment into in-silico simulation for predicting the classification of those drugs.

1. Introduction

Torsade de pointes (TdP) is a potentially fatal heart rhythm disorder. Researchers have proposed the Comprehensive In vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) to address the limitations of current drug safety testing methods. CiPA incorporates in silico drug TdP risk assessment into drug evaluation, and previous studies have used it to predict and categorize the risk of TdP associated with various drugs. Early research by Mirams et al. [5] demonstrated that integrating the effects of drugs on multiple ion channels, including hERG, Na, and CaL channels, could improve in silico drug TdP risk assessment compared to evaluating drugs based on their impact on the hERG channel alone. Others have suggested considering additional ion channels, such as Ks, K1, to, NaL, and CaL channels, to better understand the pharmacological impact of drugs. Passini et al. used repolarization abnormality (RA) and electromechanical window (EMw) to assess the TdP risk associated with various medications. By considering multiple factors and channels, CiPA and related approaches have the potential to improve drug safety testing and minimize the risk of TdP and other serious cardiac complications.

This study aims to create a GUI-based simulation software for predicting drug classification using in-silico simulation of O'Hara-Rudy ventricular cardiac cell model to get the drug effect electrophysiology simulation and Artificial Intelligence to predict the severity of the drug.

2. Method

CardioSim is built using C++ programming language for both of the simulation code and its graphical user interface (GUI), and Python for the machine learning of toxicity classification. The simulation involves solving sets of ordinary differential equations (ODEs) with their respective initial values. CVode is used to solve such equations since the library is built using C programming language and supports initial value problems type of ODE, such as in this case the cardiac cell model [1]. Additionally, since there are various drug parameters for the simulation input, the software need to provide parallelization to run multiple simulations at the same time. Since we used C++ as the code base, Message Passing Interface, or commonly known as MPI, is choosen for the parallelization interface . As for the library, OpenMPI is used because it supports usage in different operating system [2]. Moreover, for the GUI, Qt is used as the GUI components because Qt provides plethora of GUI components to create impeccable user interface and Qt have been used in several famous companies and hospitals [3]. Furthermore, Qt also provides cross-platform deployment with universal user interface. It means that the user interface will have similar look and feel in multiple platofrms, even in the different operating systems. Lastly, for the classification prediction of the drug, Python programming language is used because there are several libraries that supports machine learning process, such as TensorFlow or Keras [4].

The flowchart of application process can be seen in the Firgure 2.1. User will input simulation parameters and drug data in the GUI desktop application, and generate the input parameter file for the in-silico simulator. Next, the simulator will run and generate time-series result and numerical results. Subsequently, the simulator will use Artificial Intelligence (AI) to classify the drugs with prior guess as the input, then provide the actual classification result. The AI use Artifical Neural Network and Logistic Regression as the algorithms for the predicition. Finally, all of the result will be shown in the desktop applications. Optionally, user can directly input the parameters directly through the console or command prompt, but they cannot get the visual result since the result will be comma-separated values (CSV) files.

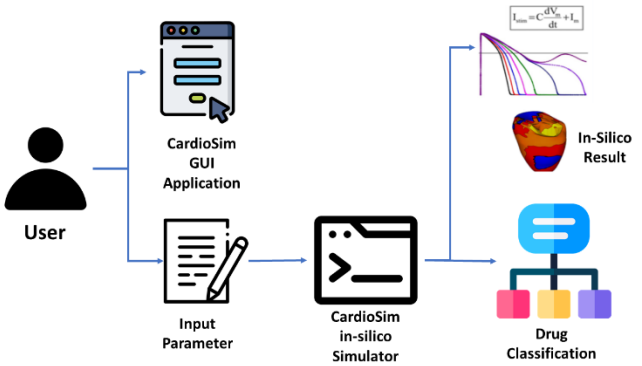


Figure 2. 1 CardioSim application workflow

3. Results

The user interface of CardioSim is show in Figure 3.1. The

left part of the input lets the user choose which ion channel will be used for the simulation. The input deck will let user input the simulation parameters. IC50Files contains the information of the drug input. User can also choose the AI prediction algorithm for classification result. Some drugs will work only for certain AI prediction algorithm. The middle part is graphic for time-series result. It can also show output for numerical results (as shown in the Figure 3.2) and three-dimensional result (as shown in the Figure 3.3). The right part shows the system log of the simulations.

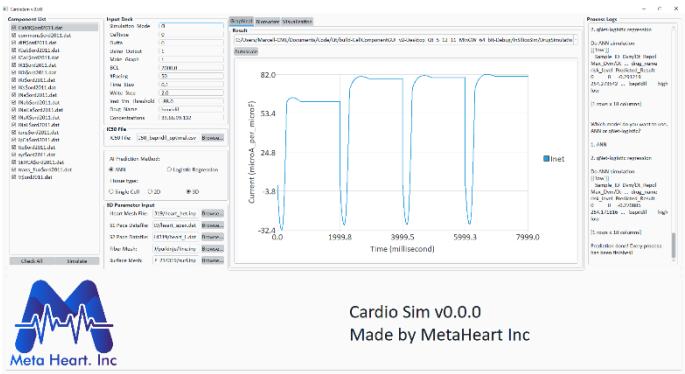


Figure 3. 1 User Interface of CardioSim

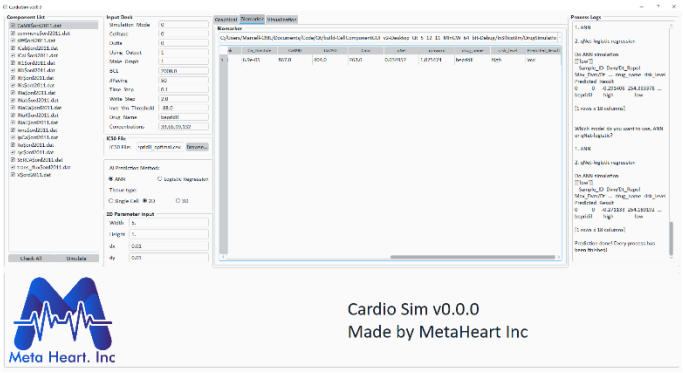


Figure 3. 2 Numerical data result

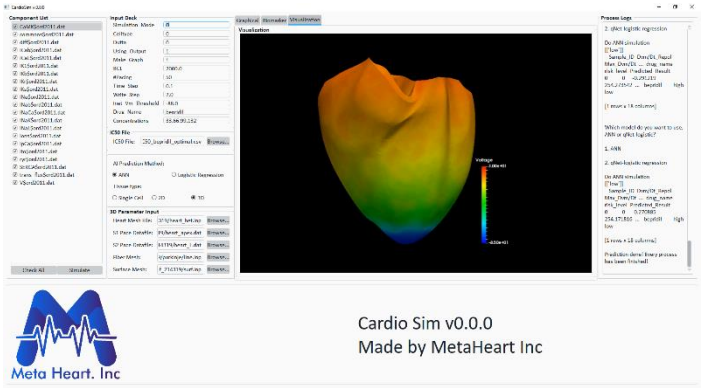


Figure 3. 3 Three-dimension result.

4. Acknowledgements

This research was partially supported by the Ministry of Food and Drug Safety (22213MFDS3922), the NRF (National Research Foundation of Korea) under the Basic Science Research Program (2022R1A2C2006326), and the MSIT (Ministry of Science and ICT), Korea, under the Grand Information Technology Research Center support program (IITP-2022-2020-0-01612) supervised by the IITP (Institute for Information & communications Technology Planning & Evaluation).

5. References

[1] S. D. Cohen and A. C. Hindmarsh, "CVODE, A Stiff/Nonstiff ODE Solver in C," Computers in Physics, 10(2), 1996, pp. 138-143. Also available as LLNL technical report UCRL-JC-121014 Rev. 1, August 1995.

[2] R. L. Graham, G. M. Shipman, B. W. Barrett, R. H. Castain, G. Bosilca and A. Lumsdaine, "Open MPI: A High-Performance, Heterogeneous MPI," 2006 IEEE International Conference on Cluster Computing, Barcelona, Spain, 2006, pp. 1-9, doi: 10.1109/CLUSTR.2006.311904.

[3] Qt Company. (2021). Qt 6.2.0 Documentation. Retrieved September 10, 2021, from https://doc.qt.io/qt-6/index.html

[4] Abadi, M., Barham, P., Chen, J., Chen, Z., Davis, A., Dean, J., ... & Zheng, X. (2016, November). Tensorflow: a system for large-scale machine learning. In Osdi (Vol. 16, No. 2016, pp. 265-283).

[5] G. R. Mirams, Y. Cui, A. Sher, M. Fink, J. Cooper, B. M. Heath, N. C. McMahon, D. J. Gavaghan, D. Noble, "Simulation of multiple ion channel block provides improved early prediction of compounds' clinical torsadogenic risk. " *Cardiovascular Research*, 91(1), 53.

테트라사이클린계 항생제의 검출을 위한 구리나노클러스터 기반의 ratiometric 형광 센서

박석원[1], 정윤경[1,2*]

인제대학교 나노융합공학과[1] & 의공학부[2]

A copper nanocluster-based ratiometric fluorescent sensor for detection of tetracycline antibiotics

Seok Won Park[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

Tetracycline antibiotics has been widely utilized for the treatment of bacterial infections in humans, animal husbandry, and aquaculture since the 1950s. When it is released into the environment, it remains in water and soil systems and serves as a potential risk factor to both human health and ecosystems. Exposure to tetracycline antibiotics may lead to harmful effects such as bacterial resistance, gastrointestinal disturbances, tetracycline-pigmented teeth, and liver damage. Therefore, the monitoring of tetracycline antibiotics is very necessary to protect human health and ecosystems. In this study, europium-functionalized copper nanoclusters (Eu-CuNCs) were newly synthesized for ratiometric fluorescence detection of tetracycline antibiotics.

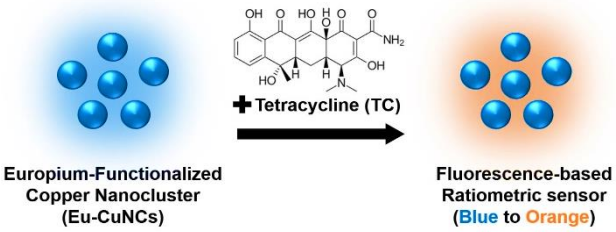
1. 연구 배경

테트라사이클린(Tetracycline)계 항생제는 주로 동물의 질병 예방과 치료에 사용되며 대부분이 소화되지 않고 환경에 방출되거나 동물성 식품에 포함되어 인간에게 섭취된다[1]. 이러한 과정을 통해 체내에 테트라사이클린계 항생제가 과도하게 존재하는 경우 잠재적으로 인간에게 심각한 부작용을 유발할 수 있어 테트라사이클린계 항생제의 검출을 위한 다양한 연구가 세계적으로 수행되고 있다.

테트라사이클린계 항생제를 검출하기 위하여 현재까지 고성능 액체 크로마토그래피, 액체 크로마토그래피-질량분석법, 효소 면역 측정법을 일반적으로 사용하는 추세이지만 이들은 모두 고가의 장비를 필요로 하며 복잡한 준비 절차 및 분석을 수행하기 위한 숙련된 기술 인력을 필요로 하는 등의 단점이 존재하므로 현장에서 이용될 수 없다 [2]. 따라서, 저렴한 가격으로 간편하게 테트라사이클린계 항생제 검출을 수행할 수 있는 분석 방법이 개발될 필요성이 있다.

이러한 관점에서 단일 형광 기반 검출 방식은 간편하고 빠른 응답, 용이한 시각적 판독으로 검출 분야에서 많은 관심을 받고 있다. 더 나아가 이중 형광 기반 검출 방식은 단일 형광 기반 검출 방식의 장점뿐만 아니라 동시에 두개의 독립적인 형광 신호를 기록하므로 신호 대 잡음 비를 효과적으로 개선시킬 수 있어 센서의 검출 민감성을 크게 향상시킬 수 있다 [3]. 따라서 본 연구에서는 테트라사이클린계 항생제를 검출하기 위한 이중 형광 검출 전략을 제시한다.

본 연구에서는 테트라사이클린계 항생제를 검출할 수 있는 광학적 프로브로 구리나노클러스터 (Copper nanocluster, CuNCs)를 선택하였다. 구리나노클러스터는 독특한 형광 방출 특성뿐 아니라 다른 귀금속 기반 나노 입자에 비해 저렴하다는 장점이 있다. 하지만 일반적인 구리 나노 클러스터는 단일 형광을 방출하므로, 앞서 언급한 이중 형광 기반 검출을 위해 구리나노클러스터의 표면을 희토류 금속 원소의 일종인 유로퓸 (Europium, Eu)으로 기능화하였다. 유로퓸은 테트라사이클린계 항생제의 분자 구조에 존재하는 beta-diketone 구조와 배위 결합을 형성할 수 있어 구리나노클러스터에 검출 선택성을 부여할 수 있다 (**Scheme 1**). 유로퓸으로 기능화된 구리나노클러스터의 성공적인 합성을 평가하기 위해 EDS 분석 및 광학적 특성 분석을 수행하고자 한다. 또한, 테트라사이클린계 항생제에 대한 민감성과 선택성을 평가하여 유로퓸으로 기능화된 구리나노클러스터 (Eu-CuNCs)의 광학적 프로브로서의 잠재력을 확인할 것이다.



Scheme 1. Eu-CuNCs의 테트라사이클린계 항생제 검출 개략도

2. 연구 방법

Copper sulfate와 europium nitrate hydrate, ascorbic acid를 10 mL의 탈 이온수에 용해시킨 후 70 ℃ 온도에서 환류하며 2시간 동안 교반하였다. 이 때 용액의 색상이 연한 청색에서 황색으로 변화하는 것을 통해 성공적인 합성을 확인하였다. 구조적 및 광학적 특성을 확인한 후 테트라사이클린계 항생제를 비롯한 생체물질들을 반응시키는 것으로 민감성과 선택성을 평가하였다.

3. 연구 결과

Eu-CuNCs의 성공적인 합성을 평가하기 위해 EDS 분석을 수행하였으며 이를 **그림 1**에 나타내었다. 유로퓸 원소 조성이 확인되어 CuNCs의 표면에 Eu가 성공적으로 기능화되어 있음을 확인하였다.

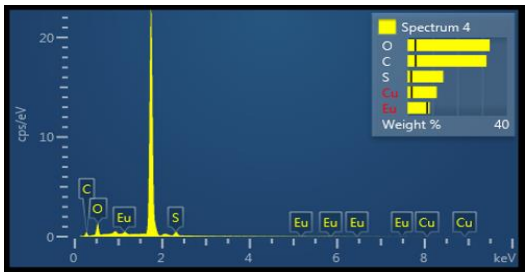


그림 1. Eu-CuNCs의 EDS mapping 분석

Eu-CuNCs의 광학적 특성을 평가하였다 (**그림 2**). Eu-CuNCs는 290 nm에서 흡수 피크를 보였고, 370 nm의 여기 파장 조사 시 450 nm를 중심으로 하는 최대 방출 파장을 나타내었다. 표면에 기능화 된 Eu에 의한 특징적인 형광 방출 피크가 570, 618 nm에서 관찰되었다. Eu-CuNCs는 inset의 사진에서 보다시피 365 nm 자외선램프를 조사시 청색의 형광을 방출한다.

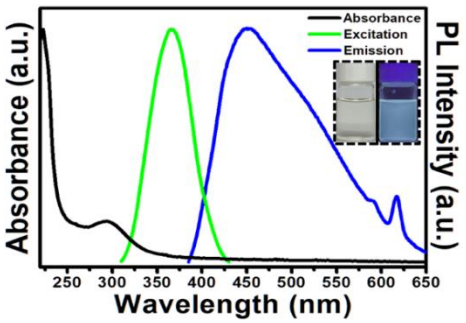


그림 2. Eu-CuNCs의 광학적 특성

Eu-CuNCs의 테트라사이틀린계 항생제에 대한 민감성과 선택성을 평가하였다 (**그림 3**). 테트라사이클린을 Eu-CuNCs에 다양한 농도로 처리한 한 후 자외선램프를 조사하였다. 이 때 방출하는 형광 색상이 테트라사이클린의 농도가 증가함에 따라 청색에서 주황색으로 변화하는 것을 확인할 수 있었다. 또한, Eu-CuNCs의 선택성을 평가하기 위해 테트라사이클린계 항생제에 속하는 독시사이클린과 클로르테트라사이클린, 전혀 상관없는 물질들인 Glycine, Glutamine, Na^{+}, Mg^{2+}, Ca^{2+} 물질들과 반응시켰다. 테트라사이클린계 항생제를 처리한 샘플에서만 형광색이 청색에서 주황색으로 변화하였고, 그 외의 물질들을 처리한 샘플에서는 Control (Eu-CuNCs) 샘플과 동일한 청색 형광을 보였다. 따라서, Eu-CuNCs가 선택적으로 테트라사이클린계 항생제를 검출할 수 있음을 입증하였다.

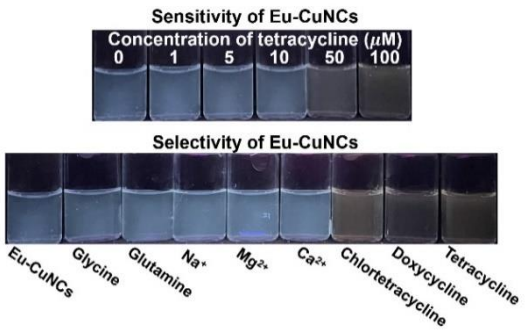


그림 3. Eu-CuNCs의 테트라사이클린계 항생제 검출 성능 평가

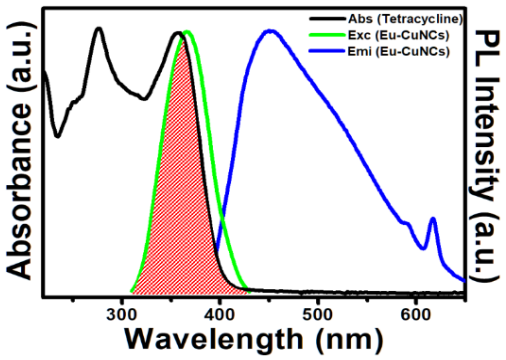


그림 4. Eu-CuNCs의 형광 변화 메커니즘 규명

Eu-CuNCs의 형광 변화에 대한 메커니즘을 규명하기위해 테트라사이클린의 흡수 스펙트럼과 Eu-CuNCs의 여기 및 형광 방출 스펙트럼을 **그림 4**에 나타내었다. 테트라사이클린의 흡수 스펙트럼과 Eu-CuNCs의 여기 스펙트럼 사이에 상당한 중첩이 발생한 것을 확인할 수 있다. 이로부터 Eu-CuNCs의 형광이 청색에서 주황색으로 변화하는 과정은 내부 필터 효과 (Inner filter effect)에 의한 것으로 분석되었다.

앞선 실험 결과를 고려할 때 본 연구에서 제시한 Eu-CuNCs를 이용한 테트라사이클린계 항생제 검출 전략은 실제 응용될 수 있는 잠재력이 매우 우수하다.

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] J. Scaria et.al., “Tetracyclines in the environment: An overview on the occurrence, fate, toxicity, detection, removal methods, and sludge management” Science of the total environment Vol 771, p.145291, 2021

[2] M. Yuan et.al., "Dual-responsive ratiometric fluorescent sensor for tetracyclines detection based on europium-decorated copper nanoclusters." Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy,Vol 291, p.122384, 2023

[3] S. A. Abayzeed, “Analysis of noise in differential and ratiometric biosensing systems” Sensors and actuators B: chemical” Vol 260, p.1059-1067, 2018

P-145

암의 생체 영상화 및 이중 광열/화학요법을 위한 탄소양자점/폴리피롤 나노입자/독소루비신 복합체

손민형[1], 정윤경[1,2*]
인제대학교 나노융합공학과[1]&의공학부[2]

Carbon Quantum Dot/Polypyrrole Nanoparticles/Doxorubicin Complex for Cancer Bioimaging and Dual PTT/Chemotherapy

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) region are used as non-invasive photothermal agents for photothermal therapy (PTT). In this study, novel carbon quantum dots (CQDs)-based nanocomposites were developed for bioimaging and dual PTT/chemotherapy. The proposed nanocomposites are sequentially functionalized with folic acid (FA) and PPyNPs. In addition, for synergistic therapy, chemotherapeutic doxorubicin (DOX) was noncovalently grafted on FA-CQDs/PPyNPs complex. The FA-CQDs/PPyNPs complex exhibit bright green fluorescence in the cytoplasm of folate receptor (FR)-positive HT-29 cells. The viability of HT-29 cells incubated with 400 ppm FA-CQDs/PPyNPs was dramatically decreased to 40.10±1.351% by 5 min NIR laser irradiation (1 W/cm^2). After grafting of DOX, the FA-CQDs/PPyNPs/DOX nanocomposites exhibited enhanced cancer cell death by chemotherapy. These results prove that the FA-CQDs/PPyNPs/DOX complex can be utilized as synergistic theranostic agents for specific bioimaging and therapy of FR-positive cancer cells.

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 열 에너지로 변환할 수 있다 [2]. 그 중 폴리피롤 나노입자 (Polypyrrole nanoparticles; PPyNPs)는 간단한 합성, 우수한 광열변환 성능, 광안정성, 높은 생체적합성으로 인해 많은 관심을 받고 있다.

탄소양자점 (Carbon Quantum Dots; CQDs)은 간단한 합성 방법으로 대량 생산할 수 있을 뿐만 아니라 생체 적합성, 낮은 독성, 높은 광안정성 등 많은 장점을 가지고 있어 바이오이미징·바이오센서 분야에서 유망한 나노 형광 프로브로 널리 활용되고 있다 [1,3].

본 연구에서는 암세포에 특이적인 생체 영상 및 광열 치료/화학요법 이중 치료가 가능한 복합체를 설계하였다. PTT의 시너지 효과를 위해 화학 요법과 접목시켰으며, 화학 요법 약물로 독소루비신 (Doxorubicin; DOX)을 선택하였다. 다양한 바이오마커 중 엽산 수용체 (Folate receptor; FR)는 많은 암세포에서 과발현되고 정상 세포에서는 거의 발현되지 않기 때문에 표적 암 바이오마커로 선정되었다. CQDs 기반 이중 치료 복합체 (FA-CQDs/PPyNPs/DOX)는 암에서 과발현되는 FR과 결합할 수 있는 엽산 (Folic acid; FA) 및 PPyNPs로 수식되었으며, DOX와는 비공유결합으로 복합체를 이루었다 (**그림 1**). FA-CQDs/PPyNPs/DOX와 암세포 표면의 FR이 결합되었을 때 근적외선 레이저 조사 시, PPyNPs의 광열변환으로 인해 암세포만을 특이적으로 사멸시킬 수 있으며, 이때 DOX와의 시너지 효과로 인해 더 큰 세포 사멸을 유도할 수 있다. FR 양성 세포주로서 인간 결장직장암 세포주인 HT-29 세포가 실험군으로 사용되었으며, FA-CQDs/PPyNPs/DOX와 HT-29 세포 배양 시 나타나는 초록색 형광 발현 및 광열치료 효과를 평가하였다.

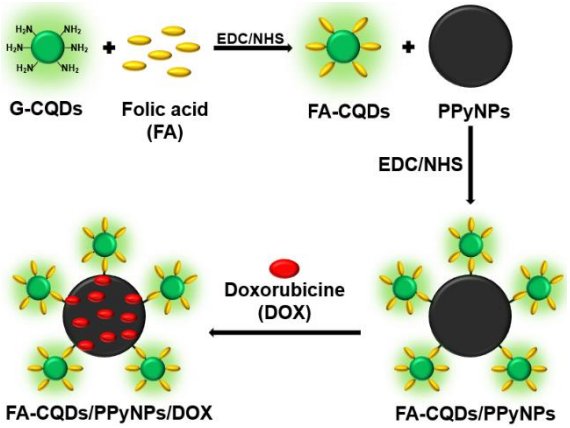


그림 1. FA-CQDs/PPyNPs/DOX 복합체 합성에 관한 개략도

2. 연구 방법

실험에 사용된 G-CQDs는 rhodamine B와 urea를 사용하여 합성되었다. 합성된 FA-CQDs 및 FA-CQDs/PPyNPs는 모두 EDC/NHS 반응을 통해 공유결합 되었다. FA-CQDs/PPyNPs의 특이적인 암 바이오이미징

성능을 평가하기 위해, HT-29 세포 (positive FR, $2x10^5$ cells/well)와 2시간 동안 반응시킨 후, 공초점 현미경을 통해 확인하였다. 모든 세포의 핵은 붉은 색 형광을 띠는 Draq5로 염색되었다. 또한, 광열 치료 성능 평가를 위해 G-CQDs/PPyNPs를 HT-29 세포 ($2x10^5$ cells/well)에 배양한 후, 근적외선 레이저 (1 W/cm^2)를 5분 동안 조사하였다. 모든 세포 생존율은 WST assay를 통해 평가되었다.

3. 연구 결과

먼저 초록색 형광을 방출하는 G-CQDs에 대한 광학 특성에 대해 분석하였다. G-CQDs의 주 흡수 피크는 495 nm로 보이며, 233 nm (방향족 sp^2 C=C 결합의 π-π* 전이), 285 nm (C=N 결합의 π-π* 전이) 및 330 nm (C=O 결합의 n-π* 전이)에서도 흡수 피크를 나타내고 있다. 495 nm 형광 여기 (λ_{ex})에서 최대 형광 방출 (523 nm; λ_{em})이 관찰되었으며, 60.58±0.52%로 높은 양자 효율(Quantum yield; QY)을 가진 강한 초록색 형광을 방출한다 (**그림 2a**). G-CQDs를 사용하여 FA와 EDC/NHS 반응을 통해 FA-CQDs를 합성하였다. 합성된 FA-CQDs의 흡수 피크를 분석하였으며, 각각 FA 및 G-CQDs 흡수 피크에 해당하는 280 nm와 495 nm에서 명확한 피크를 나타내었다 (**그림 2b**).

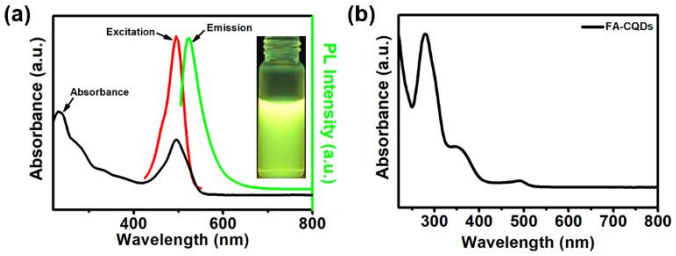


그림 2. (a) G-CQDs 및 (b) FA-CQDs의 광학 특성

아민기를 가진 FA-CQDs는 카복실화 된 PPyNPs와 EDC/NHS 반응을 통해 공유결합 되었다. 이들의 광열 변환 효과가 비교되었으며, PPyNPs에 power를 1 W/cm^{2}로 동일하게 하여 2 W, 5분 및 1 W, 10분 동안 근적외선 레이저를 조사하였다. 그 결과, 2 W에서 5분 동안 근적외선 레이저를 조사 시 더 뛰어난 광열 변환을 나타내었다 (**그림 3a**). 이후, FA-CQDs/PPyNPs에서 2W, 5분 조건으로 광열 변환 실험을 수행하였으며 마찬가지로 좋은 광열 변환

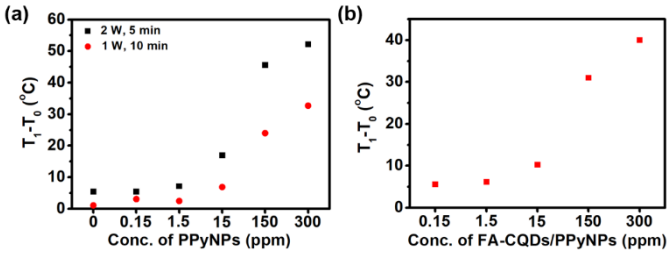


그림 3. (a) PPyNPs 및 (b) FA-CQDs/PPyNPs의 광열 변환 효과

효과를 보여주었다 (**그림 3b**).

FA-CQDs/PPyNPs의 특이적인 암 진단 성능을 평가하기 위해, HT-29 세포와 배양하여 초록색 형광 발현을 확인하였다 (**그림 4**). FA-CQDs/PPyNPs는 HT-29 세포 표면에 과발현된 FR과 특이적으로 결합하여 세포질 내에서 강한 초록색 형광을 나타내었다. 이는 FR이 과발현되는 암세포에 대한 우수한 영상화가 가능함을 입증한다.

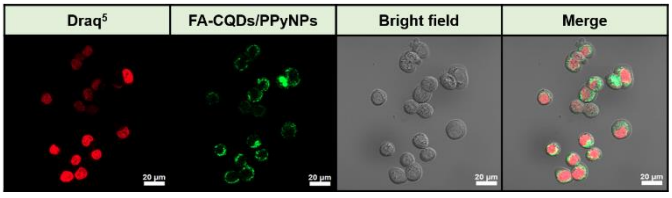


그림 4. FA-CQDs/PPyNPs의 HT-29 세포에서의 공초점 현미경 이미지

마지막으로, PTT 성능 평가를 위해, FA-CQDs/PPyNPs를 HT-29 세포에 농도별로 반응시킨 후 근적외선 레이저 (1 W/cm^2)를 조사하였다. FA-CQDs/PPyNPs를 400 ppm 사용했을 때 40.10±1.351%의 세포 생존율을 보여 암세포에서 사멸 효과가 높은 것을 알 수 있다 (**그림 5**).

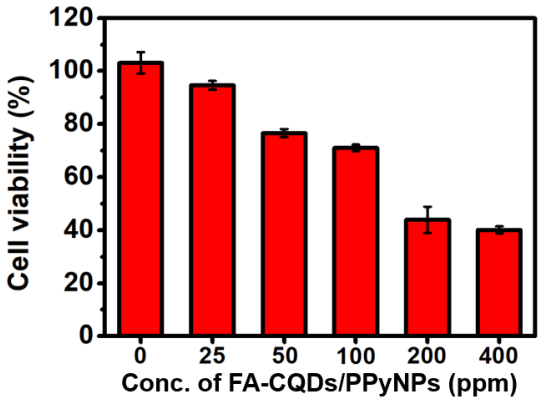


그림 5. FA-CQDs/PPyNPs의 근적외선 레이저 조사 후 세포 생존율 평가

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., Lee, B.R., Yang, C.D., Jung, Y. K. (2021) Folic acid functionalized carbon dot/polypyrrole nanoparticles for specific bioimaging and photothermal therapy. *ACS Applied Bio Materials*, 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, 188532.

[3] Jung, Y. K., Shin, E., Kim, B.S. (2015) Cell Nucleus-Targeting Zwitterionic Carbon Dots. *Scientific Reports*, 5, 188077.

P-146

열 안정성 및 인장 강도 향상을 위한 질소 도핑된 탄소양자점이 내재된 필름의 제작

임소희[1], 정윤경[1,2*]

인제대학교 나노융합공학과[1] & 인제대학교 의공학부[2]

Fabrication of Nitrogen-doped Carbon Quantum Dots-embedded films for improvement of thermal stability and tensile strength

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.ac.kr

Abstract

Although lignin is nature's second most abundant and renewable biomass, it is considered as a wood waste because it does not mix well with other materials. Nitrogen-doped carbon quantum dots (N-CQDs) were synthesized using lignin as a precursor. After that, by using poly(vinyl alcohol) (PVA) as a matrix, N-CQDs@PVA films containing N-CQDs was produced. The N-CQDs@PVA films did not change their shape despite heat stress at 90 ℃ for 2 hrs and their thermal stability was confirmed through TGA analysis. In addition, as the concentration of N-CQDs embedded in the film increased, ultimate tensile strength and Young's modulus of the films increased. Since eco-friendly and easily manufacturable N-CQDs@PVA films have excellent thermal stability and improved mechanical properties, they can be applied to various platforms.

1. 연구 배경

난분해성 합성플라스틱 포장재로 인한 환경문제로 인해 재생자원 기반의 천연고분자를 이용한 생분해성 포장재 개발에 연구가 집중되고 있다. 현재 생분해성 식품 포장용 필름 개발을 위해 전분, 단백질, 셀룰로오스 등 천연 바이오폴리머와 폴리비닐알코올 등 합성 고분자의 사용이 증가되고 있다 [1]. 목재의 20~30%를 차지하는 물질인 리그닌 (lignin)은 지구에서 두 번째로 풍부하고 재생 가능한 바이오매스로써, 바이오 연료 또는 종이를 생산하는 과정에서 나오는 부산물이다 [2]. 이것은 다른 물질과 잘 섞이지 않아 목재 폐기물로 간주되고 있으나, 리그닌의 높은 탄소 함량, 환경 친화적이라는 특성으로 인해 리그닌으로부터 탄소 기반 나노물질의 개발에 관심이 높아지고 있다.

탄소 양자점 (Carbon Quantum Dots, CQDs)은 우수한 광안정성, 독특한 광학적 특성뿐만 아니라 열 안정성, 우수한 생체 적합성, 낮은 세포 독성, 용이한 기능화, 간단하고 저렴한 제조 공정 등 많은 장점을 가진 탄소 기반 나노 물질이다 [4]. CQDs의 표면에는 카복실기, 하이드록실기 등 다양한 작용기가 존재하며, 이러한 작용기는 CQDs가 필름의 매트릭스 내에서 상호작용을 함으로써 필름의 기계적 특성을 향상시킬 수 있다.

폴리비닐알코올 (Polyvinylalchol, PVA)은 호기성 및 혐기성 조건에서 생분해가 가능하고 거의 모든 용매에서 안정하며 내유성 및 내화학성이 높은 수용성 고분자이다. 또한, PVA는 친수성, 무동성 및 우수한 광학적 투명도와 같은 좋은 특성을 가지고 있어 이러한 이유로 본 연구에서는 필름의 매트릭스로 PVA를 선택하였다.

본 연구에서는 목재 폐기물인 리그닌을 전구체로 사용하여 열수 합성법을 통해 질소 도핑된 탄소양자점 (Nitrogen-doped Carbon Quatum Dots, N-CQDs)을 손쉽게 합성하였다. N-CQDs가 내재된 PVA 필름 (N-CQDs@PVA 필름)을 제작하였고, PVA로만 제작된 필름과 열 안정성 및 기계적 특성을 비교하였다.

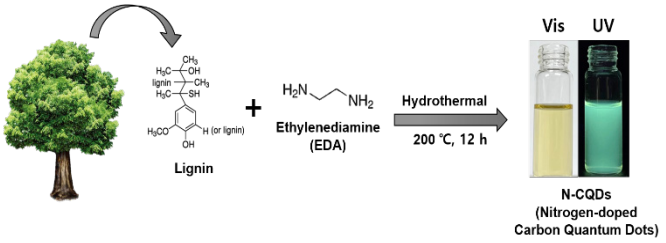


그림1. N-CQDs 합성의 개략도.

2. 연구 방법

실험에 사용된 N-CQDs는 lignin, ethylenediamine (EDA)을 1:500의 몰 비로 0.05 % NaOH solution 및 Ethanol 용액에 첨가하여 잘 섞이도록 초음파 처리 후 테프론 용기에 옮겼다. 열수 합성을 위해 스테인리스 강 오토클레이브에 넣고 200 ℃에서 12시간 가열한 후 상온에서 냉각시켰다 (**그림 1**). 미반응 탄소 잔류물을 제거하기 위해 0.2 μm 멤브레인 필터를 사용하여 여과하였다. 그런 다음 실리카겔을 이용한 컬럼크로마토그래피 (column chromatography)를 통해 정제하였다.

본 연구에서 제작된 N-CQDs는 PVA를 매트릭스로 사용하여 필름의 형태로 제작되었다. Milli-Q 물에 PVA 첨가한 후 PVA 분말이 완전히 투명해질 때까지 교반 및 가열하여 PVA 용액을 만들었다. PVA 용액에 상이한 농도 (0, 0.5, 1.0, 1.5 wt%)의 N-CQDs를 첨가한 후 교반하였다. 혼합된 용액을 drop-casting하고 60 ℃에서 1일동안 건조시켰다.

제작된 N-CQDs@PVA 필름의 열 안정성은 열중량 분석기 (Thermogravimetric Analyzer, TGA)를 통해 아르곤 대기 상태, 30 ℃~700℃ 온도 범위에서 확인되었다. 또한, 필름의 인장 강도 및 영률 측정을 위해 시편을 10mm X 30mm로 절단하였으며, 물성 측정 분석기 (Texture analyzer)를 통해 측정되었다.

3. 연구 결과

N-CQD@PVA 필름은 **그림 2(a)**의 순서대로 제작되었다. **그림 2(b)**는 일광에서 상이한 농도(0, 0.5, 1.0, 1.5 wt%)의 N-CQDs가 내재된 필름을 촬영한 사진이다. 제작된 모든 필름은 투명하고 유연하며, N-CQDs의 함량이 증가함에 따라 일광 하에서 N-CQDs/PVA 필름의 색상이 옅은 노란색에서 점차 짙어지는 것을 확인할 수 있다.

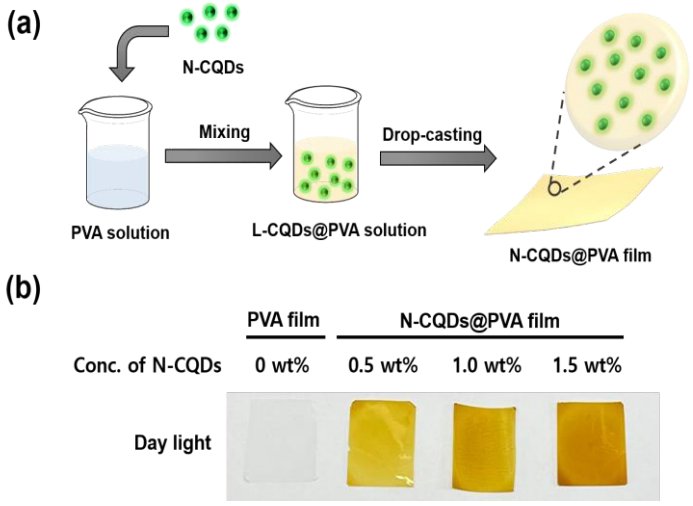


그림 2. (a) N-CQDs@PVA 필름의 제작 과정 및 (b) 일광 하에서 상이한 함량의 N-CQDs (0, 0.5, 1.0, 1.5 wt%)가 내재된 N-CQDs@PVA 필름을 촬영한 사진

필름의 열 안정성을 확인하기 위해 90℃에서 2시간동안 필름을 열처리 하였다. 열처리 되기 전과 후의 필름의 형태는 **그림 3(a)**에 나와있으며 열처리 전과 후의 형태학적 변화는 확인되지 않았다. 또한, 열중량 분석기로 TGA curve를 측정하였으며, 400 ℃일 때 PVA 필름의 중량은 73.14% 감소한 반면, N-CQDs@PVA 필름 중량 손실의 경우 60.14 % 만 감소하였다 (**그림 3(b)**). 700℃에서 N-CQDs@PVA 필름은 기존의 PVA 필름보다 더 높은 잔류물을 가지는 것으로 확인되었으며, 이러한 N-CQDs가 내재된 필름의 열 안정성 향상은 N-CQDs와 PVA 매트릭스 사이의 강한 상호작용과 관련이 있을 수 있다.

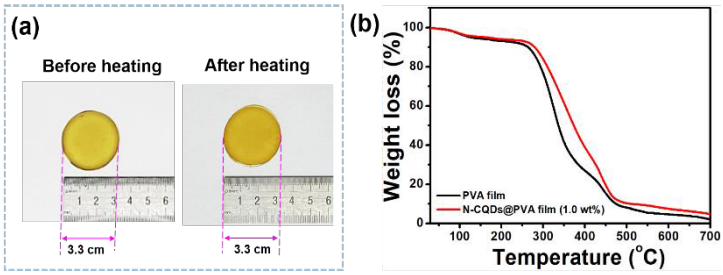


그림 3. (a) N-CQDs@PVA 필름을 90 ℃에서 2시간 동안 열처리하기 전과 후를 촬영한 사진 및 (b) PVA film 및 N-CQDs@PVA film (1.0 wt%의 N-CQDs를 포함)의 TGA 곡선 그래프

PVA 필름 및 다양한 농도 (0.5, 1.0, 1.5 wt%)의 N-CQDs를 포함한 필름의 기계적 특성을 조사하기 위해 최대 인장강도(tensile strength)와 영률 (Young's modulus)을 측정하였다 (**그림 4**). N-CQDs가 없는 PVA 필름의 최대 인장강도는 21.28 ± 1.40 MPa이었다. 필름의 최대 인장강도는 필름에 내재된 N-CQDs의 농도가 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였으며, 1.5 wt%의 N-CQDs가 내재된 필름의 경우 최대 인장강도가 35.9±1.5 MPa로 확인되었다. 또한, PVA 필름의 영률은 881.53 ± 5.54 MPa이고, 마찬가지로 필름에 내재된 N-CQDs의 농도가 증가함에 따라 영률이 증가하는 경향을 보였다. 이러한 인장 강도 및 영률의 증가는 매트릭스 PVA의 하이드록실 그룹과 N-CQD의 카복실 그룹 사이의 수소 결합에 기인한 것으로 여겨지며, 더불어 N-CQDs가 매트릭스인 PVA 전체에 고르게 분포되어 기계적 강도가 향상된 것으로 보여진다 [5].

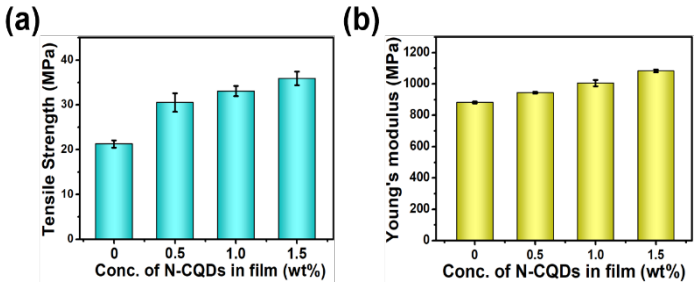


그림 4. 필름에 내재된 N-CQDs의 농도에 따른 N-CQDs@PVA 필름의 (a) 최대 인장강도 및 (b) 영률

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] Shankar, Shiv, Jeevan Prasad Reddy, and Jong-Whan Rhim. "Effect of lignin on water vapor barrier, mechanical, and structural properties of agar/lignin composite films." International journal of biological macromolecules 81 (2015): 267-273.

[2] Barana, Davide, et al. "Influence of lignin features on thermal stability and mechanical properties of natural rubber compounds." ACS Sustainable Chemistry & Engineering 4.10 (2016): 5258-5267.

[3] Korbag, Issa, and Salma Mohamed Saleh. "Studies on mechanical and biodegradability properties of PVA/lignin blend films." International Journal of Environmental Studies 73.1 (2016): 18-24.

[4] Son, Min Hyeong, Seok Won Park, and Yun Kyung Jung. "Antioxidant and anti-aging carbon quantum dots using tannic acid." Nanotechnology 32.41 (2021): 415102.

[5] Masa, Abdulhakim, et al. "Microwave-assisted silver-doped zinc oxide towards antibacterial and mechanical performances of natural rubber latex film." Materials Today Communications 34 (2023): 105475.

P-147

동축류 미세유체시스템에서 잔탄검용액을 이용한 미세입자의 유동특성

김영무[1], 김민지[2], 김영준[1], 김수영[3], 최세희[4], 오정후[4], 고신영[4], 정예진[3], 임현정[5], 남정훈[1,2], 한병조[6*]

인천재능대학교 인공지능바이오연구소[1], 인천재능대학교 AI학부 사물인터넷전공[2], 인천재능대학교 게임아트디자인과[3], 인천재능대학교 간호학과[4], 고려대학교 바이오의공학부[5], 인천재능대학교 AI학부 컴퓨터시스템전공[6]

Flow characteristics of microparticles using xanthan gum solution in co-flow microfluidic system

Yeongmu Kim[1], Minji Kim[2], Youngjoon Kim[1], Suyoung Kim[3], Sehee Choi[4], JeongHoo Oh[4], Shinyoung Go[4], Yejin Jung[3], Hyunjung Lim[5], Jeonghun Nam[1,2], Byoungjoe Han[6*]

Artificial Intelligent-Bio Research Center, Incheon Jaeneung University, Korea[1],
College of Artificial Intelligence(AI) and Internet of Things, Incheon Jaeneung University, Korea[2],
Department of Game Art Design, Incheon Jaeneung University, Korea[3],
Department of Nursing Science, Incheon Jaeneung University, Korea[4],
School of Biomedical Engineering, Korea University, Korea[5],
College of Artificial Intelligence(AI) and Computer System, Incheon Jaeneung University, Korea[6]
*h160440@jeiu.ac.kr

Abstract

This study presents a new method for washing microparticles and blood cells using a combination of viscoelastic and Newtonian fluids in a microchannel. Co-flow system induces particles and cells to move laterally towards a different fluid, allowing for continuous washing in a microfluidic channel, instead of using a centrifuge. Effect of the concentration of viscoelastic fluid, i.e., viscoelasticity, on particle migration was examined to determine the optimal concentration for particle/cell washing. In addition, size-dependent migration of particles was demonstrated to determine the threshold size of particles/cells for washing. This method can provide a simple, cost-effective, and high efficiency alternative to the conventional centrifugation method for washing process, which can be further applied in biomedical and clinical research.

1. 연구 배경

미세입자 및 세포의 세척은 생물학 및 의학 연구, 임상진단분석 과정에 있어 시료를 전처리하는 기술로서 매우 중요하다. 기존에 사용된 대표적인 세척 과정에서는 주로 원심분리법이 사용되지만, 이는 불연속적이며, 많은 시간과 인력이 소모되고, 원심력에 의해 세포에 물리적 손상이 가해질 수 있다는 한계점이 존재한다. 또한 별도의 피펫팅 과정이 요구되는데, 이는 작업자의 경험과 숙련도에 크게 의존하고 세포의 회수율과 순도에 영향을 주어 실험간의 오차가 발생할 수 있는 요인이 된다.[1] 최근 마이크론 및 서브마이크론 크기의 미세입자 및 세포를 제어할 수 있는 미세유체소자 기반 기술이 개발되면서, 입자/세포 세척이나 분리 및 농축을 위한 대체 방법으로 개발되고 있다.

최근, 점탄성 유체와 뉴턴성 유체의 동축류 시스템을 기반으로 한 미세입자/세포의 유동 특성 관련 연구가 수행되었다. 동축류 시스템을 구성하기 위해 미세유체소자는 주로 최소 2개의 주입구를 갖게 되는데, 기존의 연구는 대부분 미세유동채널의 벽면을 따라 시료를 주입하여 미세입자/세포가 미세유동채널의 중앙으로 분리되도록 하였다. 그러나 특히 세포의 경우, 벽면을 따라 주입되되면 벽면 근처에서 발생하는 벽전단력 (wall shear stress)에 의해 물리적 손상을 입을 수 있다. 최근 Jiashu Sun 연구그룹은 점탄성 유체 (λ-DNA 용액) 및 뉴턴성 유체의 동축류 시스템 내에서 시료를 미세유동채널의 중앙으로 주입하여 입자를 분리하는 연구결과를 보고한 바 있다.[2]

본 연구에서는 점탄성 유체와 뉴턴성 유체의 동축류를 이용하여 크기가 다른 미세입자의 횡방향 이동현상을 분석하였다. 이를 위하여 시료에 가해질 수 있는 벽전단력의 영향을 최소화하여 세포의 생존율을 높이고 안정적으로 세척될 수 있도록 하기 위하여 미세유동채널의 중앙으로 시료가 주입되는 방식을 채택하였다. 한편, 점탄성 유체의 특성에 따라 미세유동채널 내에서의 입자/세포의 거동에의 영향이 달라진다. 잔탄검 (Xanthan gum, XG)은 매질에 첨가되어 탄성을 조절하는 물질로, 화장품의 원료로 사용되는 등 생체적합성이 높은 물질로 알려져 있다. 잔탄검은 탄성도 (elasticity)는 약하고, shear-thinning은 강한 특성을 갖는 물질로, 기존 연구에서 사용된 λ-DNA 용액 대비 아주 저렴하다. 본 연구에서는 잔탄검 용액을 이용한 동축류 시스템을 제안하며, 잔탄검 용액 농도 및 미세입자의 크기에 따른 입자 횡방향 이동 현상을 연구하여, 향후 최종적으로 미세입자/세포의 연속 유동 내에서의 세척에 활용할 수 있는 기술을 개발하고자 하였다.

2.연구 방법

(1) 소자 설계 및 제작

본 연구에서 사용한 미세유체소자는 두 개의 입구와 두 개의 출구로 된 미세유동채널로서, 너비 100 μm, 높이 50 μm, 길이 30mm의 치수를 갖는다. 해당 소자는 일반적인 소프트 리소그래피 방식을 통해 제작되었다. 간단하게는 실리콘 웨이퍼에 SU-8 감광제를 이용하여 제작된 마스터 몰드에 Polydimethysiloxane (PDMS) 베이스와 경화제를 10:1로 혼합하여 부은 후 80 ℃ 오븐에서 1시간 경화시켜 이용하였으며, 슬라이드 글라스에 oxygen plasma 장비를 통해 비가역 접합하였다.

(2) 시료 준비

본 연구에서 사용한 점탄성 용액은 잔탄검(Tokyo Chemical Indystry)을 증류수에 다양한 농도 (50, 100, 250, 500 ppm)로 희석하여 제조하였다. 입자의 유동특성 평가를 위해 500nm,

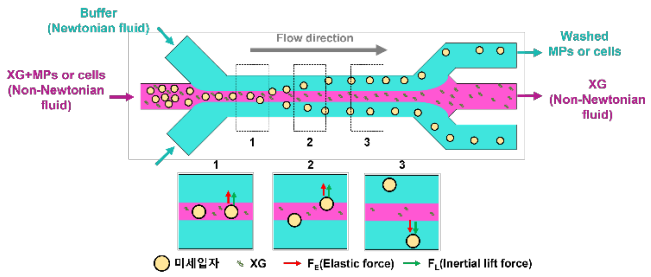


그림 1. 점탄성 유체 및 뉴턴성 유체 기반 동축류 시스템 및 해당 시스템 기반 미세입자 거동 개략도

2μm, 5μm, 10μm 및 13μm 크기의 형광 폴리스티렌 미세입자 (ThermoFisher)를 제조된 잔탄검 용액에 부유시켜 이용하였다.

(3) 실험 과정

준비된 시료의 주입 및 주입 유동율은 주사기 펌프(Fusion-4000, Chemyx)를 통해 제어되었고, 도립현미경 (IX71, Olympus)과 형광 카메라 (CS230B, Olympus)를 사용하여 형광 입자의 유동을 관찰하였고, 이후 ImageJ 소프트웨어로 후처리 및 분석되었다.

그림 1은 점탄성 유체와 뉴턴성 유체 기반의 동축류 시스템 및 해당 시스템을 이용한 미세입자/세포 세척의 개념을 나타낸 것이다. 점탄성 유체에 부유된 형광 미세입자 시료는 가운데의 입구 2로 주입되고, 뉴턴성 유체는 미세입자의 수력학적 포커싱을 이루는 도움유체로서 입구 1로 주입된다. 유동율은 시료 Q_{sample} 5 μl/min, 뉴턴성 유체 Q_{sheath} 90 μl/min으로 1:18 비율로 고정되었다.

3. 연구 결과

(1) 잔탄검 용액의 농도 영향

잔탄검 용액 농도에 따른 입자 횡방향 이동 현상을 평가하기 위하여 다양한 농도의 잔탄검 용액 (50, 100, 250, 500 ppm)에 13 μm 크기의 입자를 부유시켜 입자의 유동을 관찰하였다 (그림 2). 미세유동채널 내에서 미세입자의 분포를 평가하기 위하여 채널 너비를 20칸으로 나누어 각 구간을 지나는 미세입자를 계수하여 비율을 계산하였다. 잔탄검 용액의 농도에 따라 용액의 점도 및 탄성도가 달라지므로, 점탄성 용액 내에 부유하여 흘러가는 입자의 유동특성에 영향을 주게 된다. 뉴턴성 유체 (DI water)에 부유된 13 μm 입자는 미세유동채널 내에서의 층류유동 특성에 따라 주입구에서 수력학적 포커싱된 상태 그대로 흘러감을 확인할 수 있다. 한편, 잔탄검 용액에 부유된 13 μm 입자의 경우, 미세유동채널의 측면 벽 방향으로 가해지는 탄성력에 의해 채널의 벽 쪽으로 이동하여 2개 지점의 평형점에 위치함을 확인할 수 있으며, 50 ppm 잔탄검 용액 (*Re*=6.2, *Wi*=193.8, *El*=31.2, *Re* 레이놀즈수, *Wi* 와이젠버그수, *El* 탄성도) 대비 탄성도가 높은 500ppm

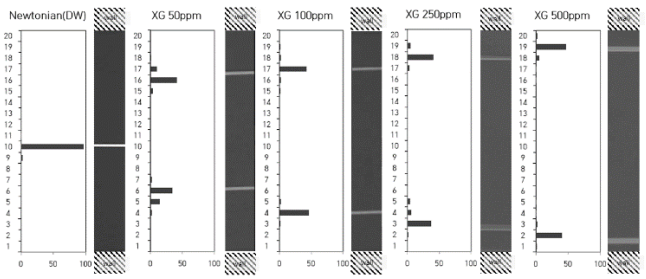


그림 2. 잔탄검 용액의 농도별 (50, 100, 250, 500 ppm) 13μm 크기 입자의 유동 특성

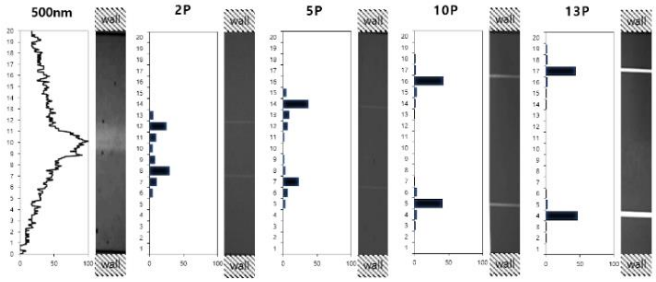


그림 3. 100ppm 잔탄검 용액 내에 부유된 입자의 크기별 (500nm, 2μm, 5μm, 10μm 및 13μm) 유동 특성

잔탄검 용액 (*Re*=5.2, *Wi*=804.3, *El*=152.3) 내에서 더 벽면에 가까운 평형점 위치를 확인할 수 있다. 본 실험 결과에서 50 ppm의 낮은 농도의 잔탄검 용액에서도 미세입자/세포의 세척에 충분한 측면 이동량을 확인할 수 있었다.

(2) 입자 크기의 영향

그림 3은 동일한 농도 (100ppm)의 잔탄검 용액에 부유된 다양한 크기의 입자의 유동 특성을 보여준다. 동일한 농도인 100 ppm 잔탄검 용액 (*Re*=6.0, *Wi*=234.3, *El*=38.8) 내에 부유된 500nm, 2μm, 5μm, 10μm 및 13μm 크기 형광 미세입자의 유동특성을 비교한 결과, 입자의 크기가 커질수록 각 입자의 횡방향 이동량이 커지는 것을 확인할 수 있었다. 이는 입자가 받는 관성력과 탄성력이 입자의 크기에 비례하기 때문이다. 500nm 입자는 작은 크기로 인해 ImageJ 소프트웨어를 통한 히스토그램으로 분석하였고, 주입구에서 수력학적 포커싱이 된 상태를 유지하되 미세한 정도의 확산을 보이고 있다. 따라서, 해당 입자는 미세입자/세포의 세척 연구 진행시 초기 매질 (잔탄검 용액)의 분포를 가시화하기 위한 지표로서 활용할 수 있다. 2와 5 μm 크기 입자는 횡방향 이동이 발생하기는 하지만 500 nm 입자의 분포를 크게 벗어나지 않아, 매질간 이동이 충분히 일어나 세척이 되었다고 보기 어렵다. 한편, 10, 13 μm 입자는 상대적으로 큰 크기로 인해 충분한 측면이동량을 확보하였다. 이를 통해 실제 세포의 세척 연구에 적용하였을 때 10 μm 이상 크기의 세포는 5 μm 이하의 불순물을 포함하는 시료로부터 분리 및 세척될 수 있다. 즉, 본 연구를 통해 개발된 소자는 혈액 내의 적혈구로부터 백혈구의 분리, 용혈된 혈액 내의 백혈구의 세척 및 추출 등에 활용될 수 있을 것으로 예상된다. 본 연구에서 제안하는 기술은 향후 광범위한 바이오 의학 진단/분석 분야에서 혈액, 소변 등의 다양한 생체유체 시료의 전처리에 활용할 수 있을 것으로 예상된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음 (No. 2020R1A2C1014460).

5.참고 문헌

[1] Chin, C. D., Linder, V., & Sia, S. K. (2007). Lab-on-a-chip devices for global health: Past studies and future opportunities. *Lab on a Chip*, *7*(1), 41-57.

[2] Liu, C., Zhao, J., Tian, F., Chang, J., Zhang, W., & Sun, J. (2019). λ-DNA-and aptamer-mediated sorting and analysis of extracellular vesicles. *Journal of the American Chemical Society*, *141*(9), 3817-3821.

P-148

혈소판 유래 미세입자의 임상적 진단을 위한 탄성파 미세유체소자

김민지[1], 추승희[2], 신태양[3], 이태수[3], 임태섭[4], 안태현[3], 한병조[5], 임현정[6], 남정훈[1,7*]
인천재능대학교 AI학부 사물인터넷전공[1], 인천대학교 생명공학부 나노바이오전공[2], 인천재능대학교 AI 전기전자공학 전공[3], 인천재능대학교 코스메틱개발과[4], 인천재능대학교 AI학부 컴퓨터시스템전공[5], 고려대학교 바이오의공학부[6], 인천재능대학교 인공지능바이오연구소[7]

Acousto-microfluidics for clinical diagnosis of platelet-derived microparticles

Minji Kim[1], Seunghee Choo[2], Taeyang Shin[3], Taesoo Lee[3], Taeseop Lim[4], Taehyun An[3], Byoungjoe Han[5], Hyunjung Lim[6], Jeonghun Nam[1,7*]
Artificial Intelligent-Bio Research Center, Incheon Jaeneung University, Korea[1],
College of Life Sciences and Bio engineering, Incheon National University, Korea[2],
Department of Artificial Intelligent(AI) Electrical and Electronic Engineering, Incheon Jaeneung University, Korea[3],
Department of Cosmetics Development, Incheon Jaeneung University, Korea[4],
College of Artificial Intelligent(AI) and Computer System, Incheon Jaeneung University, Korea[5],
School of Biomedical Engineering, Korea University, Korea[6],
Artificial Intelligent-Bio Research Center, Incheon Jaeneung University, Korea[7]
[*]namjh@jeiu.ac.kr

Abstract

Blood is one of the typical body fluids containing red blood cells (RBCs), white blood cells (WBCs), platelets, and plasma. Extraction of blood plasma is a critical process for clinical diagnosis using biomarkers including platelet-derived microparticles (PDMPs). However, due to extremely high concentration of RBCs in whole blood, it is required to develop high-throughput and high-purity blood plasma extraction technique from whole blood. In this research, we suggested an advanced design of U-shaped standing surface acoustic wave (SSAW) device with an indentation, which has not been utilized in acousto-microfluidics. Using the U-shaped SSAW device, we achieved removal of RBCs, so that high-purity (~99%) plasma separation from whole blood at 30 μl/min. Therefore, the U-shaped SSAW device is expected to be widely utilized for blood plasma separation from whole blood for clinical diagnosis.

1. 연구 배경

혈액은 적혈구, 백혈구, 혈소판, 혈장 등으로 구성된 대표적인 생체유체이다. 혈액의 혈장 분리는 혈장 내에 존재하는 단백질, 핵산, 병원균, 세포유래 미세입자 등의 다양한 바이오 마커에 대한 임상 진단을 위한 전처리로 필수적인 과정이다[1]. 분석의 정확도 및 신뢰도 향상을 위하여 혈액 내 높은 농도를 차지하는 적혈구를 제거하는 것이 중요하다. 혈장 분리를 위한 기존 기술로 원심분리법을 사용하고 있으나, 고가의 대형 장비, 많은 샘플 양, 별도의 파이펫팅 작업 필요 등의 한계점으로 임상 현장에서의 활용이 어렵다.

이러한 기존 한계점 극복을 위해 미세유체소자 기술을 이용한 다양한 혈액 혈장 분리가 시도되고 있다. 외력을 이용하지 않고 미세유동채널의 구조 및 유동 특성을 이용한 방식들이 이용되고 있으나, 복잡한 채널 구조, 미세유동채널 막힘 등의 문제가 여전히 남아있다. 한편, 전기력, 자기력, 탄성파력 등 외력을 이용한 혈액 혈장 분리 기술도 활발하게 연구되고 있다. 그 중 탄성파를 이용한 기술은 비침습성, 낮은 전력 소모, 다른 미세유체소자 플랫폼과의 쉬운 통합 가능성 등의 장점으로 최근 주목을 받고 있다. 특히, 최근에는 표면 100 μl/min의 높은 수율로 혈장 회수율 ~36%를 보이는 탄성파 기반 혈액 혈장 분리 기술이 발표되기도 하였다 [2].

이러한 기술의 발전에도 불구하고 혈액 내의 적혈구 제거 외에 혈소판 제거는 크게 고려되지 않고 있다. 최근 심혈관질환, 암 등의 새로운 바이오마커로 주목받고 있는 혈소판 유래 미세입자 (platelet-derived microparticle, PDMP)에 대한 분석을 위해서는 혈액 내의 혈소판이 제거된 혈소판이 거의 없는 혈장 (platelet poor plasma, PPP)의 추출이 필요하다.

본 연구에서는 보다 진보된 형태의 표면탄성파 기반 혈액 혈장 분리 기술을 제안하고자 한다. 기존에는 사용된 적 없는 U자 형태의 미세유동채널을 이용하여 높은 농도의 혈액을 분리하는 과정에서 국부적으로 높아질 수 있는 혈액 점도의 영향을 상쇄시키고자 하였으며, 이를 통해 혈소판까지 제거된 높은 순도의 혈장을 추출할 수 있음을 확인하였다.

2.연구 방법

(1) 소자 설계 및 제작

표면탄성파의 발생을 위한 미세전극은 압전기판 (lithium niobate, $LiNbO_3$, 128°, Y-cut, X-propagation, NEL Crystal Co., Fukushima)에 패터닝하여 이용하였다. 해당 전극의 작동 주파수는 $f_w = c/\lambda$ (c는 압전 기판 표면에서의 파의 전달 속도, λ 는 표면탄성파의 파장)를 통해 7.75MHz로 고정되었다.

실험에 사용된 미세유동채널은 너비 150 μm, 영역별 높이 50 μm, 20 μm의 U자 형태 단면의 일자형 미세유동채널로 설계하였다. 별도의 도움 유체 없는 단일 입구와 혈액 세포 및 혈장 추출을 위한 3개의 출구로 구성되어 있으며, 표면탄성파의 작동 영역 길이는 20 mm이다. 미세유동채널은 일반적인 소프트 리소그래피 방식을 통해 제작되었다. SU-8 감광제를 이용하여 실리콘 웨이퍼에 제작된 마스터 몰드에 Polydimethysiloxane (PDMS) 베이스와 경화제를 10:1로 혼합하여 부어 80 ℃ 오븐에서 1시간 경화시킨 뒤 떼어낸 후 oxygen plasma 장비를 통해 미세전극이 패터닝된 압전기판에 비가역 접합하였다.

(2) 시료 준비

실험에 사용된 혈액은 구입하였으며 (Innovative Research, Inc.), 혈액의 헤마토크릿은 40%로 맞추어 이용하였다.

(3) 실험 과정

준비된 시료의 주입 및 주입 유동율은 실린지 펌프(Fusion-4000, Chemyx, TX, USA)를 통해 제어되었고, 표면탄성파 발생을 위하여 신호 발생기 (AFG3102C, Tektronix), 전원공급기 (IPS-18B10, VuPOWER), 증폭기 (ZHL-1-2W, Mini-Circuits)를 이용하였다. 실험 과정에서의 유동 관찰은 도립 현미경 (IX71, Olympus) 및 고속 카메라 (V611, Phantom)를 이용하였다.

3. 연구 결과

(1) 작동 원리

그림 1(a)는 U자 형태의 미세유동채널을 이용한 표면탄성파 소자의 개략도를 보여준다. 혈액의 점도는 헤마토크릿 (전체 혈액 중 적혈구가 차지하는 비율, hematocrit, Hct)의 영향을 받으며, 이는 Batchelor's equation의 지배를 받는다. 미세유동채널 내에서 고농도 적혈구를 제어할 경우, 적혈구의 측면 이동이 발생하며 채널 내 국부적인 영역의 헤마토크릿이 증가하고 이로 인해 해당 부분의 점도 역시 증가하게 된다. 결과적으로 증가된 점도로 인해 소자의 처리 효율이 떨어지기 때문에 기존의 표면탄성파 기반 미세유체소자 기술에서는 고농도 적혈구가 포함된 전형을 이용하는 경우가 드물다. 하지만 본 연구를 통해 개발된 U자 형태의 미세유동채널에서는 표면탄성파에 의한 적혈구의 채널 벽면 방향 측면이동이 발생하더라도 채널 벽면 근처의 높이가 높기 때문에 국부적으로 헤마토크릿이 큰 폭으로 증가하지 않도록 하여 전혈을 다룰 수 있다.

미세유동채널의 1개의 주입구를 통해 전혈을 주입하면 혈액 내에 포함된 다양한 세포 (백혈구, 적혈구, 혈소판)는 랜덤하게 분포한 상태로 흘러가게 된다 (그림 1(b)). 이후 표면탄성파의 작동 영역 내에서 모든 세포는 채널의 벽면 방향으로 작용하는 탄성파력의 영향을 받아 측면으로 이동하여 벽을 따라 흘러 나가게 되며 (그림 1(c)), 이를 통해 채널의 벽 쪽으로 이동한 세포는 양쪽 측면 출구를 통해 제거할 수 있고 순도 높은 혈장은 가운데 출구를 통해 수집할 수 있다.

(2) 유동율별 적혈구 제거

연속 유동상에서 전혈로부터 적혈구를 제거하여 혈장을 추출하기 위하여 다양한 유동율별 표면탄성파에 의해 적혈구가 제거되는 정도를 평가하였다. 이론적으로 유동율이 빨라 빨수록 세포가 표면탄성파의 작동 영역을 지나가는 시간이 짧아져 탄성파력의 영향을 상대적으로 적게 받게 되므로, 소

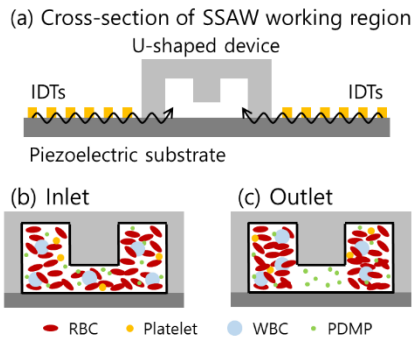


그림 1. 전혈 기반 혈장 추출을 위한 U자형 미세유동채널 기반 표면탄성파 소자 개략도 (a) SSAW 작동 영역에서의 단면도. 미세유동채널의 (b) 주입구쪽 단면 및 (c) 출구쪽 단면

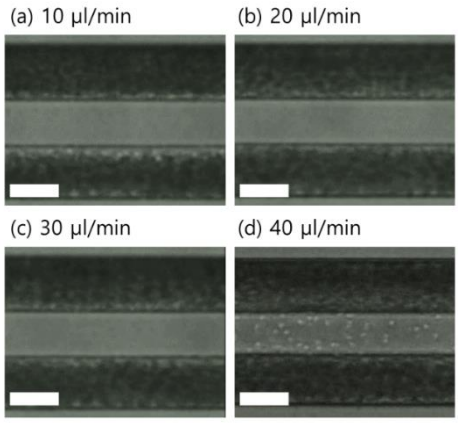


그림 2. 유동율별 표면탄성파 작동영역에서의 적혈구 유동 분포 평가

자의 처리 효율은 저하된다. 그림 2는 유동율별 (10, 20, 30, 40 μl/min) 표면탄성파 작동영역에서 적혈구의 유동분포를 보여준다. 20V의 표면탄성파 발생 인가전압 조건에서는 30 μl/min의 유동율 조건까지 적혈구가 모두 채널의 벽면쪽으로 이동하여 채널 가운데 영역에 세포가 흘러가지 않음을 확인할 수 있으나, 유동율이 40 μl/min으로 높아졌을 경우 채널 가운데 영역에 일부 넘어가지 않는 적혈구가 존재하여 추출되는 혈장의 순도가 떨어짐을 확인할 수 있었다. 따라서 이후 고순도 혈장 추출을 위해서는 40 μl/min보다 낮은 유동율 조건을 활용해야 할 것이다.

현재의 고정된 인가전압 (20V)에서는 30 μl/min 유동율에서 헤마토크릿 40%의 전혈로부터 적혈구를 모두 제거할 수 있는 것으로 확인되었다. 그러나 혈장 내에 포함된 바이오마커 분석을 위해서는 적혈구 대비 상대적으로 크기가 더 작은 혈소판까지 모두 제거할 수 있어야 한다. 표면탄성파에 의해 세포가 받게 되는 탄성파력은 입자/세포의 크기에 비례하므로 혈소판까지 제거하기 위해서는 인가전압을 높여 탄성파력을 키우거나, 유동율을 느리게 하여 표면탄성파 작동 영역을 지나가는 시간을 길게 하는 등의 추가적인 조절이 필요하다. 또한, 향후 소자의 수율 및 성능을 향상시키기 위하여 U자형 미세유동채널의 크기 및 형상, 치수의 비율, 표면탄성파의 파장 등에 대한 최적화 과정을 추가적으로 수행할 것이다. 이후 본 기술은 혈액 내에 존재하는 혈액 세포 제거 및 고순도 고수율 혈장 추출을 위한 플랫폼으로 활용되어 생체시료, 특히 혈액 내의 바이오마커 분석을 위한 전처리 플랫폼화가 가능할 것으로 예상한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음 (No. 2020R1A2C1014460).

5.참고 문헌

[1] B. Kim, D. You, Y. Kim, I. Oh, and S. Choi. "Motorized smart pipette for handheld operation of a microfluidic blood plasma separator." *Sensors and Actuators B: Chemical*, Vol. 267, p.581-588, 2018

[2] S. Karthick and A. K. Sen. "Improved Understanding of Acoustophoresis and Development of an Acoustofluidic Device for Blood Plasma Separation." *Physical Review Applied*, Vol. 10, No. 3, p. 034037, 2018

P-149

BRB-on-a-chip 개발을 위한 전기전도성 3D 미세 환경 구축

조수진[1*], 송동환[1], 신민승[1], 이수미[1], 안송이[1]

부산대학교 기계공학부[1]

Conductive 3D microenvironment for the development of BRB-on-a-chip

Sujin Cho[1*], Donghwan Song[1], Minseung Shin[1], Sumi Lee[1], Song Ih Ahn[1]

[1]School of Mechanical Engineering, Pusan National University, Korea

[*]sujincho@pusan.ac.kr

Abstract

The pathogenesis and progression of retinal disorders are tightly correlated with the blood-retinal barrier (BRB). It could be possible to explore the molecular and cellular functions of the human BRB using an experimental model that can accurately reproduce its structure and operation. In this study, we created a three-dimensional (3D) microenvironment of the human retina to reproduce the multi-layered structure of the BRB. The native extracellular matrix (ECM) of the human retina was mimicked using hyaluronic acid, which is known to be prevalent in native retinal tissue. Polypyrrole was then added to give electrical conductivity for the cell-cell interactions of retinal nerve cells. We then verified that the conductive hydrogel offers human retinal cells a 3D microenvironment that is similar to that found in vivo. Based on our findings, we plan to develop a BRB-on-a-chip that mimics the complex multi-layered structure of BRB.

1. 연구 배경

생체 내 망막에는 망막을 보호하기 위한 망막혈관장벽(blood-retinal barrier, BRB)가 존재하며, 망막 신경세포와 시세포를 사이에 두고 내측 BRB와 외측 BRB가 둘러싸고 있는 닫힌 구조를 가지고 있다. 망막 내부로 외부 물질이 유입되는 경로는 크게 망막 혈관과 맥락막으로 나눌 수 있다. 내측 BRB는 망막 혈관으로부터 유입되는 외부 물질을 차단하는 장벽으로, 망막 혈관 내피세포 (retinal endothelial cell) 사이의 치밀이음새 (tight junction)에 의해 기능한다. 또한 외측 BRB는 망막 바깥의 맥락막으로부터 유입될 수 있는 외부 물질을 차단하는 장벽으로, 망막색소상피세포 (retinal pigment epithelium cells, RPE cells) 사이의 치밀이음새에 의해 작용한다.

이러한 BRB의 장벽 기능은 외부 물질이 망막 내부로 통과하는 것을 차단하여 망막을 보호함과 동시에 망막 질환을 치료하기 위해 체내로 공급되는 약물 전달 또한 어렵게 한다. BRB의 파괴가 황반변성, 당뇨성 망막병증 등과 같은 망막 질환의 발병과 발달에 깊이 관여할 뿐 아니라 BRB의 장벽 기능이 망막 질환의 치료 과정에도 영향을 미치기 때문에 효과적인 치료 방법을 연구하기 위해서는 BRB에 대한 심도 있는 이해가 요구되고 있다 **[1]**.

그러나 잠재적 치료제에 대한 인간 BRB의 병태 생리학적 반응을 정확하게 예측할 수 있는 실험 모델을 개발하는 데에는 여전히 어려움이 있다. 인간과 동물 간의 이종 차이로 인해 기존의 동물 실험 모델로 인체 내 망막에서의 기작을 정확히 연구하는 것이 어렵고, 기존의 체외 세포 배양 모델로 복잡한 망막 내 구조와 기능을 모사하는 것도 거의 불가능하다. 최근에는 외측 BRB를 모사한 망막모사칩이 개발되는 추세이나 **[2]** 외측 BRB 모사만으로는 닫힌 구조의 장벽 기능을 재현하지 못하는 한계가 있다. 따라서 우리는 내측 BRB가 포함된 복잡한 다층 구조를 모사하는 장기모사칩인 BRB-on-a-chip을 개발하고자 한다.

BRB-on-a-chip 개발을 위해 우리가 가장 먼저 고려한 설계 조건은 3D 미세환경 구축으로 망막 세포가 자연스럽게 거동할 수 있는 생체 내 세포외기질 (ECM)을 우수하게 재현하는 것이다. 우리는 생체 내 망막 조직에 풍부하다고 알려진 물질들 중에서도 망막 신경세포가 실제처럼 상호작용할 수 있도록 전기전도성을 갖춘 물질을 3D 환경의 재료로 선택하였다.

본 연구에서는 생체 내 망막의 ECM에 풍부하다고 알려졌을 뿐 아니라 다양한 체외 망막 연구에서 성공적으로 활용되어온 히알루론산 (hyaluronic acid, HA) 기반 하이드로겔을 주재료로 사용하고, 망막 신경세포의 생장과 신호 전달을 용이하게 할 수 있는 전기전도성을 부여하기 위해 생체 적합성 전도성 고분자인 폴리피롤 (polypyrrole, PPy)을 첨가하여 **[3]** HA-PPy 하이드로겔을 제작하였다. 최종적으로 망막 성상세포 (retinal astrocyte)를 HA-PPy 하이드로겔에 성공적으로 3D 배양하여 BRB-on-a-chip에 도입 가능함을 확인하였다.

2. 연구 방법

1) 전기전도성을 지닌 하이드로겔 제작

실험에서 HA-PPy 하이드로겔의 주재료로 HyStem-C (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)가 사용되었다. HyStem-C는 thiol-midified HA인 HyStem, thiol-activated crosslinker인 Extralink 2, 그리고 thiol-modified gelatin인 Gelin-S로 이루어진 하이드로겔 제작 키트이다. 2.5mL 부피의 하이드로겔 용액을 제조하기 위해서 각 10mg의 HyStem, Gelin-S 분말에 각 1mL의 증류수를 넣어 현탁액을 만들었다. 각 현탁액은 50rpm의 속도로 30분 동안 작동하는 락커를 사용하여 교반되었다. 충분히 용해된 HyStem, Gelin-S 용액은 1:1 비율로 혼합되었다.

PPy 합성을 위해서는 pyrrole 단량체 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)와 산화제 Ammonium persulfate (APS, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)가 사용되었다. Pyrrole과 APS는 몰농도 비율 1:2로 사용되었다. 본 연구에서 PPy의 첨가량에 따라 하이드로겔의 전기전도도가 어떻게 변화하는지 확인하고자 하였기 때문에 하이드로겔 용액에 대한 pyrrole의 농도를 0mM, 50mM, 100mM인 3가지 그룹으로 나누어 실험을 진행하였다. PPy 합성은 마이크로센트리퓨즈 튜브에서 진행되었다.

미리 합성한 PPy가 들어있는 튜브에 HyStem/Gelin-S가

1:1으로 혼합된 용액을 첨가하였다. 그 후 Extralink 2를 첨가한 후 피펫팅을 통해 각 구성요소들이 균일하게 섞일 수 있도록 하였다. 제작된 하이드로겔의 전기전도도를 측정하기 위해서 각 하이드로겔 용액은 측정에 용이한 형태로 겔화되었으며, 이는 Extralink 2 첨가 후 20분 이내에 진행되었다.

2) 하이드로겔의 전기전도도 측정

본 연구에서 제작된 HA-PPy 하이드로겔은 전단 탄성계수가 약 65Pa으로 **[4]** 특별한 지지 장치 없이는 모양이 고정되지 않고 쉽게 파괴될 수 있는 부드러운 강성을 가졌다. 따라서 하이드로겔 전기전도도 측정을 위해서는 하이드로겔의 모양을 유지할 수 있는 지지 장치가 필요하였다. 절연특성이 우수한 PDMS (polydimethylsiloxane)로 7mm 두께의 판을 만든 후 직경 4mm의 구멍을 여러 개 뚫었다. 겔화 직전의 하이드로겔 용액들은 이 직경 4mm, 길이 7mm 원통형 구멍에 주입되어 해당 치수만큼의 하이드로겔로 겔화되었다. 겔화된 하이드로겔의 전기전도도를 측정하기 위해 Keithley 2460 sourcemeter를 사용하였으며, pyrrole 농도가 다른 각각의 하이드로겔들의 저항을 최소 3회 이상 측정하였다. 다음 식 1에 저항 측정값 (R[Ω]), 하이드로겔의 단면적(A[cm^2]), 그리고 길이 (L[cm]) 전기전도도를 대입하여 전기전도도를 계산하였다.

$$\text{Conductivity } [S/cm] = 1/R\,(A/L) \qquad \text{식 1}$$

3) 하이드로겔에서의 세포 배양 테스트

본 연구에서 제작된 HA-PPy 하이드로겔에서 세포가 생존 및 성장할 수 있는지 확인하기 위해 망막 성상세포를 HA-PPy 하이드로겔에 3D로 배양하였다. PPy가 첨가되지 않은 0mM 하이드로겔과 PPy가 100mM 첨가된 하이드로겔에서 망막 성상세포는 일주일 동안 3D 배양되었다. 세포 현탁액 ($1x10^5$ cells/mL) 10μL를 각 하이드로겔에 피펫팅하여 섞은 후 24-well plate에 주입하였다. 배양액은 하루에 한 번씩 교체해주었다.

망막 성상세포가 3D 배양되어있는 HA-PPy 하이드로겔 샘플을 상온에서 15분 동안 2% paraformaldehyde로 고정하였다. 염색 시 비특이적 반응을 억제하기 위해 PBS에서 0.1% Triton X에 15분간 노출시킨 후, PBS에서 2% bovine serum albumin (BSA)로 반응시켜 차단하였다. 그 후 성상세포에 특이적으로 발현하는 단백질인 GFAP를 사용하여 상온에서 2시간 반응시켰다. PBS로 10분씩 3회 세척한 후 2차 항체인 Alexa Flour 568 goat anti-mouse IgG를 각각 1:500으로 희석하여 상온에서 1시간 반응시켰다. PBS로 10분씩 세척한 후 DAPI로 핵을 염색한 후 형광현미경으로 관찰하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서 HA-PPy 하이드로겔이 제작을 위해 사용된 Pyrrole 단량체는 옅은 갈색을 띄는 투명한 액체 상태로 산화제가 첨가되면 그림 1과 같이 PPy의 특징적인 색상인 어두운 검정색으로 변화된다.



그림 1

본 연구에서 제작된 HA-PPy 하이드로겔의 pyrrole 첨가량 0mM, 50mM, 100mM에 따른 저항 측정 결과는 다음 표 1, 그림 2-(a)과 같으며 단위는 $k\Omega$이다.

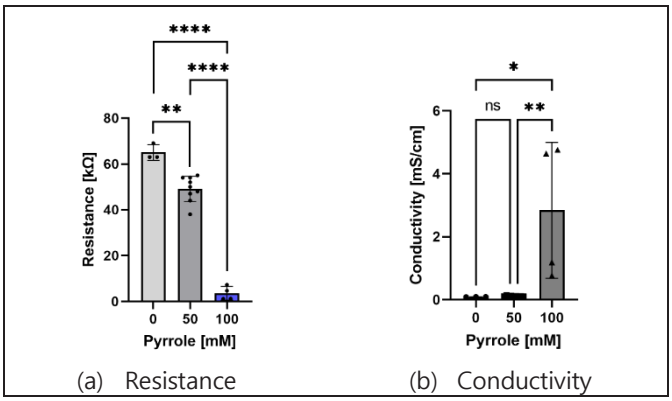
Pyrrole	1	2	3	4	5	6	7	Avg.
0mM	69	63	63	-	-	-	-	65
50mM	44	55	38	47	54	48	52	49.1
100mM	1.2	1.2	7.3	4.7	-	-	-	3.6

표 1

식 (1)에 각 저항값과 하이드로겔의 단면적 A = 0.126cm^2와 길이 L = 0.7cm를 대입하면 전기전도도를 구할 수 있으며 다음 표 2, 그림 2-(b)와 같다.

Pyrrole	전기전도도 Avg. [mS/cm]
0mM	0.08587
50mM	0.1149
100mM	2.838

표 2



(a) Resistance (b) Conductivity

그림 2

실험 결과를 통해 PPy가 하이드로겔에 첨가될수록 저항이 하이드로겔의 저항이 감소하여 전기전도도가 증가한다는 것을 알 수 있다. 특히 첨가된 pyrrole 단량체의 몰농도가 100mM일 때 HyStem-C만으로 구성된 하이드로겔 전기전도도의 약 30배에 달하는 전기전도도를 보임을 확인할 수 있었다. 따라서 HA-PPy 하이드로겔에는 전기전도성이 부여되어 추후 BRB-on-a-chip에 도입될 경우 망막 신경세포들의 상호작용과 세포의 생장을 도울 것으로 예측할 수 있었다.

또한 망막 성상세포를 본 HA-PPy 하이드로겔에 15일동안 3D 배양하고 형광염색을 통해 HA-PPy 하이드로겔은 세포의 생존과 성장을 저해하지 않으며 적절한 세포 형태를 가지도록 함을 확인할 수 있었다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1C1C1010823).

5. 참고 문헌

[1] F. O'Leary, and M. Campbell. "The blood-retina barrier in health and disease." *The FEBS Journal*, Vol 290, Issue 4, p. 878-891, 2023

[2] H. Ragelle, A. Goncalves, S. Kustermann, D. A. Antonetti, and A. Jayagopal. "Organ-on-a-chip technologies for advanced blood-retinal barrier models. " *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, Vol 36, Number 1, 2020

[3] J. Yang, G. Choe, S. Yang, H. Jo, and J. Y. Lee. "Polypyrrole-incorporated conductive hyaluronic acid hydrogels. " *Biomaterials Research*, 20, 31, 2016

[4] Y. Liu et al., "The application of hyaluronic acid hydrogels to retinal progenitor cell transplantation." *Tissue Engineering Part A*, Vol 19, Issue 1-2, 2012

P-150

Organs-on-chips의 다공성 막 설계 변수 상관관계 분석

이수미[1*], 정진우[1], 이해승[2], 안송이[1]

부산대학교 기계공학부[1]

부산대학교 약학대학[2]

Studying correlations between design parameters of porous membranes for organs-on-chips

Sumi Lee[1*], Jinwoo Jung[1], Haeseung Lee[2], Song Ih Ahn[1]

[1]School of Biomedical Engineering, Pusan National University, Korea

[2]College of Pharmacy, Pusan National University, Korea

[*]s_milee@pusan.ac.kr

Abstract

This study focuses on the design of porous membranes (PM) in the construction of Organ-on-a-chip (OOAC). PM plays a critical role in controlling solute transport and cell-to-cell interaction between cell layers, mimicking the in vivo basal membrane. To achieve biomimetic mechanical and chemical properties for in vitro tissue models, it is essential to adjust the parameters of PM, including thickness, pore size, pore density, and material. The aim of this research is to investigate how the parameters of PM affect the membrane function in organs-on-chips. To achieve this, we used classification and regression models to establish the relationship between each parameter and membrane properties. Computational simulations were conducted to predict solute permeability, pressure distribution, and deformation of the PM under various combinations of parameters. We collected data with 756 parameter combinations through automation of simulation. Then, we developed a high-performance classification and regression model to analyze the relationship between parameters and system performance from several perspectives.

1. 연구 배경

Organ-on-a-chip (OOAC)이란 세포생물학, 조직공학, 생체재료 등 기술의 조합을 통해 마이크로 크기의 칩 위에 구축된 생체모방 미세유체 시스템을 말한다. OOAC를 이용하면 인간의 조직 내 환경을 체내와 유사하게 모방할 수 있다는 점에서, 기존의 임상 전 모델보다 인체 내 생리적 반응을 보다 정확하게 예측할 수 있다. 특히, 생체 내 장벽을 모사하는 미세유체 OOAC 시스템의 경우, 조직 간의 약물 및 생화학 물질 전달을 연구하는 데에 많이 활용되고 있다. 생체 내 장벽을 모사하는 OOAC는 주로 서로 다른 조직 미세환경이 porous membrane (PM)을 사이에 두고, 이 막을 통해 조직 간의 물리적, 생화학적 상호작용을 모사할 수 있도록 설계된다. 이와 같은 시스템을 설계하기 위해서는 미세유체시스템의 구조뿐만 아니라 PM의 두께 및 pore 특성 등의 파라미터가 체내 구조와 기능를 얼마나 모방할 수 있는지를 결정한다[1].

본 연구의 목표는 체내와 유사한 조직 간 cross-talk를 모사하고 OOAC 내 기계적 자극에 대해 구조 유지가 가능한 PM을 효율적으로 설계하는 것이다. 따라서 PM parameter이 막 성능에 어떠한 영향을 미치는지 파악하기 위해 관계를 분석해보고자 한다. 모델 구축을 위한 데이터는 COMSOL Multiphysics를 이용하였고 Java를 이용한 시뮬레이션 제어를 통해 반복 계산을 수행하였다. 이를 이용하여 막의 Stiffness, solute permeability 그리고 유량에 따른 pressure distribution과 deformation에 대한 시뮬레이션을 진행하였다. 이후 PM의 parameter와 막 properties간의 관계를 나타내는 분류 및 회귀 모델을 구축하였다.

2. 연구 방법

연구에 사용된 OOAC의 geometry는 기존에 개발된 blood-brain barrier (BBB) chip을 참고하여 변형하였다[2]. 이 BBB chip은 upper channel과 lower channel 사이에 PM이 있는 구조이며 upper channel에서 culture medium이 inlet에서부터 outlet으로 흐르고 있고, lower channel에는 Matrigel이 있으며 PM을 통해 upper에서 lower channel로 영양분이 공급된다 (그림 1). 많은 수의 PM parameter 조합을 얻기 위해 Parameter matrix를 먼저 정하였다 (표 1). 각 parameter의 범위는 선행 연구를 참고하였다[3].

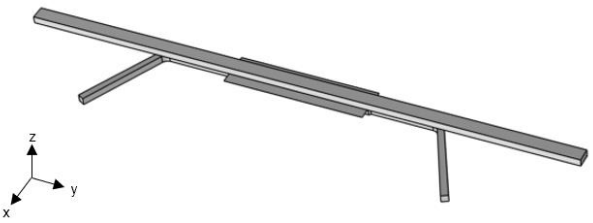


그림 1 OOAC geometry.

Parameter	
Thickness [nm]	15, 45, 135, 405, 1215, 3645, 10000
Diameter [nm]	3, 9, 27, 81, 243, 729, 2187, 6561, 10000
Pore density	256, 1024, 2304
Material	PDMS, PC, PCL, PE

표 1. Porous membrane parameter. Pore density : the number of pores, polydimethylsiloxane(PDMS), polycarbonate(PC), poly(ε-caprolactone) (PCL), polyester(PE)

OOAC에서 세포는 PM 위에 배양되므로 PM은 배양기질으로서의 역할을 수행하기도 한다. 특히 PM의 stiffness는 특정 조직의 세포로 분화하는 데 영향을 미치며 porosity에 영향을 받으므로 식 1.을 이용하여 각 porosity에 따른 apparent stiffness를 구하였다[1].

$$E_{app} \approx (1-p)E_0$$

식 1 a simple 1st order approximation for E_{app}. E_0 : intrinsic elastic modulus of material

Culture medium이 upper channel을 따라 흐르면서 PM에 압력을 가하게 되면 PM의 중심부(PM의 중심과 y-z평면이 만나는 선)가 아래쪽으로 휘면서 lower channel의 높이가 설계했던 것 보다 좁아지는 현상이 발생한다. 적절한 유속을 흘려주었을 때 PM에 얼만큼 압력이 가해지는지 알기 위해 CFD를 진행하였다. Microfluidic이므로 short entrance length인 것을 이용하여 fully developed flow를 적용하였다. Inlet flow rate로 4[$dyne/cm^2$]로 설정하였고 이는 upper channel의 endothelial cell에 가해지는 shear stress이며 이는 뇌의 생리학적 shear stress에 해당한다[2].

유속에 의한 압력구배에 대해 PM에 변형이 얼마나 일어나는지 알기 위해 압축 시뮬레이션을 진행하였다. 실제 OOAC와 같이 PM의 양쪽 면을 구속시킨 후 CFD로 얻은 결과를 이용하여 PM의 윗면에 압력을 가하였다. 이후 PM의 중심을 따라 변형 크기 [μm]를 확인하였다.

Culture medium 내 용질은 PM을 통해 upper channel에서 lower channel로 확산된다. PM의 solute permeability를 확인하기 위해 농도 확산 시뮬레이션을 진행하였다. Culture medium 내 serum의 농도를 기준으로 하여 upper channel의 초기 농도를 0.005[mol/m^3]으로 설정하였다. 이후 Fick's first law를 이용하여 t→∞ 일 때의 chip 전체의 최종농도를 직접 계산하였다.

3. 연구 결과

Upper channel에 18[μL] (4[$dyne/cm^2$]의 shear stress를 가할 수 있는 유량)의 유량을 흘려준 결과, PM의 중심부에서 1) porosity가 최대일 때 2) Porosity가 최소일 때 모두 동일한 압력구배를 보였고 (그림 2) 이는 Poiseuille equation을 이용하여 직접 계산한 압력구배와 유사한 값에 해당하였다.

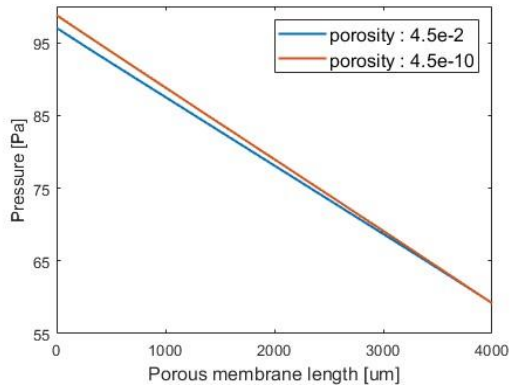


그림 2 Pressure distribution. thickness : 10 [um]

그림 2.의 압력구배를 PM에 가하였을 때, inlet 쪽 지점(그림 3.에서 0[μm])에서 가장 큰 변형크기를 보였고 outlet 쪽 지점(그림 3.에서 4000[μm])까지 변형 크기가 선형적으로 감소하였으며 이는 모든 parameter 조합에 대해서 같은 경향을 보였다. 또한 그림 3.에서 pore의 개수가 증가할수록 변형 크기가 증가하는 것을 확인할 수 있으며 thickness가 감소할수록, diameter가 커질수록 PM이 lower channel쪽으로 더 많이 휘면서 변형크기가 증가하였다.

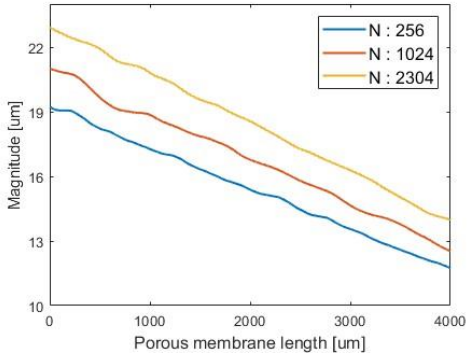


그림 3 Pressure deformation magnitude according to the number of pores(N).

그림 3.에서 변형 크기와 마찬가지로 pore의 개수가 증가할수록 동시간에 확산된 농도가 더 많아지는 것을 확인할 수 있다. PM의 solute permeability는 식 2.를 통해 계산되었으며[2] 마찬가지로 thickness가 감소할수록, diameter가 커질수록, pore의 개수가 증가할수록 증가하였다. 모든 parameter 조합에 대해 steady-state일 때의 최종 농도는 동일하였고 이는 Fick's law를 이용하여 t→∞ 일 때 chip 전체의 최종 농도를 직접 계산한 결과와 같았다.

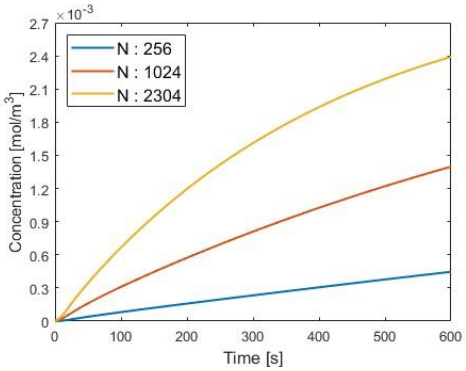


그림 4 Concentration change in lower channel

$$P \approx V \frac{\frac{dC}{dt}}{\Delta C}$$

식 2 Solute permeability (P)

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1C1C1010823).

5.참고 문헌

[1] Chung, H. H., Mireles, M., Kwarta, B. J., & Gaborski, T. R. "Use of porous membranes in tissue barrier and co-culture models." *Lab on a Chip*,Vol 18, No.12, p.1671-1689, 2018

[2] Ahn, S. I., Sei, Y. J., Park, H. J., Kim, J., Ryu, Y., Choi, J. J., ... & Kim, Y. "Microengineered human blood–brain barrier platform for understanding nanoparticle transport mechanisms." *Nature communications,* Vol 11. No. 1, 175, 2020

[3] Chen, S., Xue, J., Hu, J., Ding, Q., Zhou, L., Feng, S., ... & Long, M. " Flow field analyses of a porous membrane-separated, double-layered microfluidic chip for cell co-culture. " *Acta Mechanica Sinica,* Vol 36, p754-767, 2020

P-151

생분해성 형광 마이크로니들 센서 어레이를 이용한 무선 연속 혈당 모니터링 스마트폰 애플리케이션

상민규[1*], 조명기[1], 임세린[1], 민인식[1], 유기준[1]
연세대학교 전기전자공학과[1]
*sangmg315@yonsei.ac.kr

Fluorescent based Biodegradable Microneedle Sensor Array for Tether-free Continuous Glucose Monitoring with Smartphone Application

Mingyu Sang[1*], Myeonki Cho[1], Selin Lim[1], In Sik Min[1] and Ki Jun Yu[1]
School of Electrical and Electronic Engineering, Yonsei University, Korea[1]
*sangmg315@yonsei.ac.kr

Abstract

Continuous glucose monitoring (CGM) allows patients with diabetes to manage critical disease effectively and autonomously and prevent exacerbation. A painless, wireless, compact, and minimally invasive device that can provide CGM is essential for monitoring the health conditions of freely moving patients with diabetes. Here, we propose a glucose-responsive fluorescence-based highly sensitive biodegradable microneedle CGM system. This ultra-thin and ultra-light microneedle array sensor continuously and precisely monitored glucose concentration in the interstitial fluid with minimally invasive, pain-free, wound-free, and skin-inflammation-free outcomes at various locations and thicknesses of the skin. Bioresorbability in the body without a need for device removal after use was a key characteristic of the microneedle glucose sensor. We demonstrated the potential long-term use of the bioresorbable device by applying the tether-free CGM system, thus confirming the successful detection of glucose levels based on changes in fluorescence intensity. In addition, user friendly designed home diagnosis system using mobile applications and portable accessories introduces a new paradigm in CGM.

1. 연구 배경

국제 당뇨병 연맹에 따르면 전 세계 당뇨병 환자 수는 5억 3,660만 명으로 전체 인구의 10.5%를 차지한다[1]. 당뇨병은 신장, 간, 심장과 같은 다른 장기에서도 심각한 합병증을 일으킬 수 있어, 전 세계 사망률의 11.3%가 당뇨병으로 인한 것이다. 따라서 당뇨병을 지속적으로 관리하는 데 중요한 지표인 체내 혈당 수치를 정확하게 모니터링하는 것이 필요하다. 현재 가장 널리 사용되는 혈당 측정 방법은 글루코스 옥시다제 효소가 들어 있는 바늘을 사용해 손가락 끝을 찔러 피를 채취하는 란셋 진단법이다[2]. 정확성이 높긴 하지만, 통증, 피부 손상, 상처, 세균 침입 가능성이 동반된다. 실시간으로 혈당 수준을 추적하는 연속 혈당 모니터링(CGM)은 저혈당 또는 고혈당 발작으로 인한 당뇨병 합병증을 효과적으로 예방하는 데 필수적인 정보를 제공한다(9, 10). 침습적인 란셋 측정은 CGM이 불가능하다. 현재 시중에 나와 있는 1세대와 2세대 CGM은 글루코스 옥시다제를 이용하는 반 이식형 바늘 타입 센서와 보로닉산을 포함한 완전 이식형 RF 센서가 있다[3]. 하지만 이식 및 제거 수술이 필요하며, 피부에 부착된 송신기로 인한 불편함, 상처 및 세균 감염 가능성이 증가해 사용에 상당한 장애물이 있다.

연구자들은 혈당의 비침습적 모니터링을 위해 땀과 눈물의 포도당 수치에 대한 가능성을 탐구했다. 그러나 충분한 땀량을 얻기 위해서는 덥고 습한 환경이 필요하고, 화장품을 포함한 화합물의 잠재적 오염과 같은 문제, 눈물과 혈당의 낮은 상관관계, 낮은 농도 범위, 불편함, 낮은 생체적합성 등의 치명적인 단점을 가지고 있다[4, 5]. 따라서 기존 시스템의 한계를 극복하는 사용자 친화적이고 최소 침습적 방식으로 상용 CGM과 같은 피부 간질액 (ISF) 포도당을 모니터링하기 위해서는 완전히 새로운 종류의 CGM 바이오센서가 필요하다.

이 연구에서는 이전 시스템의 한계를 극복한 CGM 용 최소 침습 형광 기반 생체흡수성 미세바늘 어레이를 제시한다. 이 새로운 시스템은 효소나 시약을 사용하지 않고 포도당 농도에 따라 가역적으로 발현시켜 미세바늘의 형광강도를 측정하는 방법으로 간단하지만 강력한 결과를 얻을 수 있다.

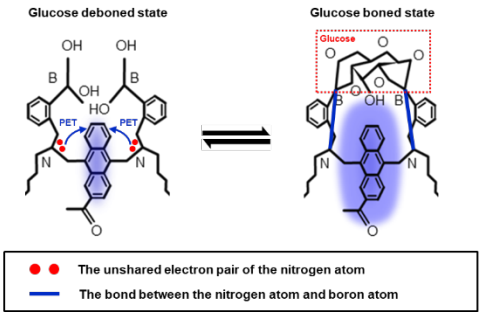


그림1. GF-monomer의 포도당 검출 및 형광 발현 메커니즘

포도당 반응 인식 선택성이 높은 포도당 반응형 형광단량체 (GF-monomer)를 포함하는 마이크로니들 센서는 체내 ISF에 포함된 포도당과 결합한 후 형광을 발현한다 **(그림1)**. 이 포도당 모니터링 시스템은 완전히 무선으로 작동된다. 따라서 환자가 자유롭게 움직이면서 원하는 시간에 측정이 가능하고 기존 란셋 진단 방식의 혈당 측정 결과를 추적할 수 있다. 무선 휴대용 액세서리와 영상처리 기술이 적용된 모바일 어플리케이션을 적용하여 사용자 친화적인 가정 내 혈당 자가 진단이 가능하다. 본 연구팀의 가정용 진단 시스템은 여러 각도에서 측정해도 혈당 수치를

성공적으로 추적할 수 있어 다양한 사용자와 환경을 포괄할 수 있다는 장점이 있다. 또한, 생분해성 마이크로니들 어레이 센서는 제조 및 사용이 간편하고, 생체 적합성 소재로 구성되어 있어 인체에 안전합니다. 또한 사용 후에는 완전히 녹아 몸에 자연스럽게 흡수되어 제거할 필요가 없어 감염 위험을 크게 줄이고 환자의 편안함과 순응도를 더욱 향상시켜 우리의 시스템을 CGM에 대한 보다 유망한 솔루션으로 만든다.

2.연구 방법

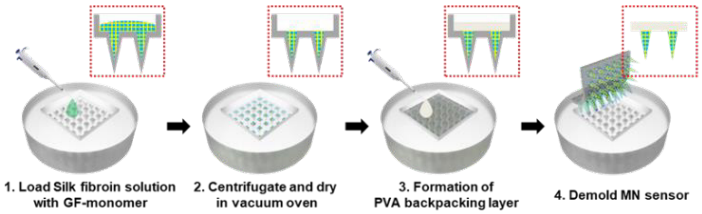


그림2. 생분해성 마이크로니들 포도당 센서의 제작 과정

생분해성 마이크로니들 센서는 매우 작고 가볍고 얇으며 제작 공정이 비교적 쉽고 저렴하다. **그림 2**는 생분해성 미세바늘 포도당 센서의 제작 과정을 나타낸 것이다. 실크 피브로인과 GF-monomer의 혼합 용액을 PDMS 마이크로니들 몰드에 주입하고 데시케이터에서 진공을 유지하여 용액이 몰드에 고르게 퍼지도록 한다. 혼합액을 원심분리기를 사용해 마이크로니들 내부로 완전히 들어가게 한 후 진공오븐에서 충분히 건조시킨다. PVA 용액을 주입하여 백패킹 층을 형성하고 원심분리기를 사용하여 마이크로니들 몰드 전체에 균일하게 퍼뜨린다. 진공오븐에서 완전히 건조시킨 후 마이크로니들 몰드에서 센서를 떼어낸다.

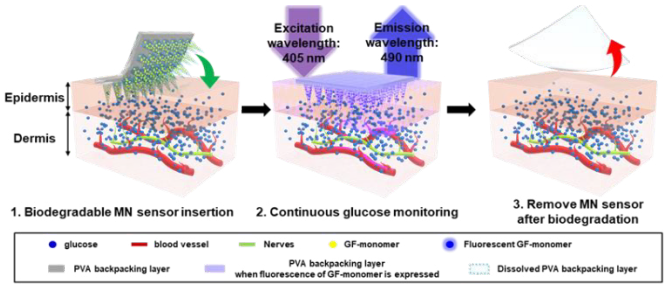


그림3. 생분해성 마이크로니들 센서를 이용한 연속 혈당 측정

그림3에서 볼 수 있듯이, 생분해성 마이크로니들 센서를 피부에 부착한 후 파장 405nm의 빛을 조사하면 빛이 흡수되고 490nm의 형광이 재방출되며, 혈당 농도는 센서의 형광 강도를 기반으로 확인할 수 있다. 마이크로니들 구조는 직접 조사에 비해 빛 전달을 4배 이상 크게 향상시킨다. 완전히 무선으로 자유로운 움직임과 함께 사용이 가능하고, 사용 후 체내에서 완전히 용해되어 사라지므로 추가 수술이 필요하지 않다.

3. 연구 결과

생분해성 마이크로니들 혈당 센서가 생체 조직 내 혈당을 지속적으로 측정할 수 있는지 확인하기 위해 마우스를 이용한 인비보 실험을 수행하였다. **그림4**와 같이, 생분해성 마이크로니들 혈당 센서는 2~3시간동안 연속적으로 혈당 수치를 성공적으로 모니터링했으며, 혈액 채취를 통해 효소 검출형 혈당 측정 결과를 완벽하게 추적했다. 생분해성 미세바늘 혈당 센서가 체내에서 용해됨에 따라 형광물질의 절대량이 감소하고, 따라서 감도의 절대치가 점차 감소한다. 정상혈당 범위인 100-250mg/dL 범위에서, 형광 강도의 변화가 장치 삽입 직후엔 36.6%, 1일차에 27.3%, 2일차엔 18.4%로 감소하고, 3일차엔 성능을 완전히 잃어 혈당을 제대로 추적할 수 없음을 알 수 있다.

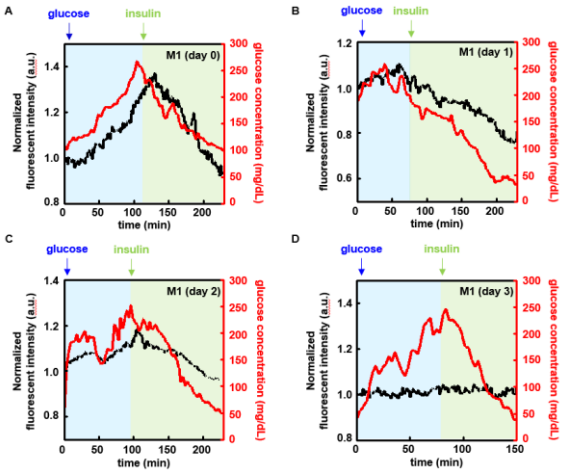


그림4. 생분해성 마이크로니들 센서를 사용한 CGM 결과

또한, 일상생활에서 우리 기기의 실제 사용성을 입증하기 위해 생분해성 마이크로니들 센서와 스마트폰을 이용하여 자유롭게 움직이는 상태에서 CGM이 가능하도록 사용자 친화적인 가정 진단 시스템을 개발하고 생체 내 실험을 통해 입증하였다**(그림5)**.

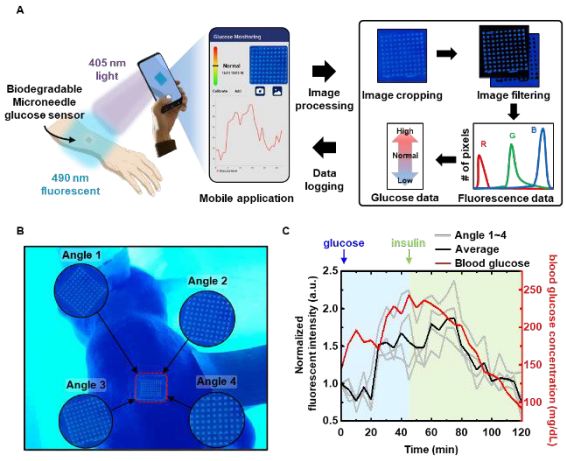


그림5. 사용자 친화적인 홈 진단 시스템

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea, KIST Institutional Program 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2019R1A2C2086085, NRF-2021R1A4A1031437, NRF-2018M3A7B4071109 and 2E31603-22-140)

5.참고 문헌

[1] H. Sun et al., Diabetes Research and Clinical Practice 183, 109119 (2022)
[2] W. T. Golde et al., Lab Animal 34, 39-43 (2005)
[3] L. Lei et al., Electroanalysis 34, 415-422 (2022)
[4] W. Gao et al., Nature 529, 509-514 (2016).
[5] D. H. Keum et al., Science Advances 6, eaba3252 (2020).

P-152

생체모방형 엔지니어드 아밀로이드 코팅 나노복합체 기반 고속 및 대용량 약물 스크리닝 플랫폼

정효기[1,2], 윤대성[1,2*]

고려대학교 바이오의공학과[1]

BK21 정밀보건과학융합교육연구단[2]

Biomimetically engineered amyloid-shelled gold nanocomplexes based rapid and high-throughput drug screening platform

Hyo Gi Jung[1,2], Dae Sung Yoon[1,2,*]

[1]School of Biomedical Engineering, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea

[2]Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Seoul 02841, South Korea

[*]E-mail: dsyoon@korea.ac.kr

Abstract

The assembly of α-synuclein (α-syn) oligomers is recognized as the main pathological driver of synucleinopathies and Parkinson's disease (PD). While the removal of toxic α-syn oligomers shows promising for the treatment of PD, the discovery of α-syn oligomer-degrading drugs has been hampered by the lack of appropriate drug screening tools. Here, we report an innovative drug screening platform for evaluating the efficacy of α-syn-oligomer-degrading drugs using amyloid-shelled gold nanocomplexes (ASGNs). Mimicking the in vivo generation process of pathological αS oligomers, we fabricate ASGNs in the presence of dopamine. To validate our platform, the first of its kind for PD drugs, we use α-syn-degrading proteases and various small molecules that have shown efficacy in PD treatment. We demonstrate that the ASGN-based platform has great potential to discover effective α-syn-oligomer-targeting drugs. Also, this result may reduce the attrition problem in drug discovery for PD treatment.

1. 연구 배경

대한민국은 2004년 OECD 국가 중 최저 출산율의 나라이며, 증가하는 노령인구에 뒤따라 2017년 고령사회에 진입하였습니다. 2020년 기준 고령 인구 비율이 16.1%로 2025년 초고령 사회로 진입이 예상됩니다. 이처럼 대한민국은 타 선진국들과 비교하면 단기간에 고령사회로 진입하고 있으며 이에 따른 다양한 부작용이 뒤따를 것이라 예상됩니다. 그중 고령화 비율이 늘어날수록 함께 증가하는 것이 퇴행성 뇌 질환인 치매입니다. 치매는 한순간에 발병하는 질환이 아닌 시간이 지남에 따른 뇌 속에 악성 물질을 일으키는 단백질의 축적으로 일어나는 질환입니다.

따라서 나이가 들수록 발병확률이 늘어나며 그에 따른 사회적 비용도 늘어나고 있는 상황입니다. 치매는 알츠하이머성 치매, 혈관성 치매, 파킨슨병, 기타 치매 등으로 나뉩니다. 그중 파킨슨병은 10% 정도가 해당하며 서동증, 안정 시 떨림, 근육 강직, 자세 불안정 등의 운동장애가 발생합니다. 발생빈도는 60세 이상의 노령층에서 약 1%, 65세 이상에서는 약 2% 정도가 파킨슨병을 앓고 있습니다. 아직 파킨슨병의 증상을 지연시키는 약물만 있을 뿐, 병을 치료할 수 있는 치료제는 명확히 나와 있지 않은 상황입니다.

증가하는 노령인구에 따라 파킨슨 환자도 증가하고 있으며, 파킨슨 치료제 시장도 계속 커지고 있는 상황입니다. 파킨슨병 환자는 글로벌 주요 7개국 기준 2026년 285만 명으로 증가할 것으로 예상하며 치료제 시장규모는 2026년 88억 달러로 커질 것이 예상됩니다 [1]. 이처럼 파킨슨병 치료제 개발을 위해서 많은 돈과 시간이 투자되고 있는 현실이며, 국가 사회적 차원에서 파킨슨병 치료 약물의 개발은 중요한 관심을 받고 있습니다. 따라서 본 연구에서는 파킨슨병을 치료할 수 있는 약물 스크리닝 플랫폼을 만들고자 합니다.

2.연구 방법

α-syn 올리고머를 빠르게 합성하기 위해, 금 나노입자(AuNP)와 도파민 (Dopamine)을 이용한 방식을 사용할 수 있습니다. 금 나노입자는 α-syn 응집체 합성에 촉매 역할을 하며 기존의 합성 농도보다 100배 이상의 적은 농도만으로 α-syn 응집체를 합성할 수 있게 할 수 있습니다. 추가로, 도파민을 이용하여 골드입자 표면 위의 α-syn 응집체 형성을 2차적으로 촉매하면서 복합체끼리 뭉치지 않도록 합니다. (aggregation 방지). 또한, 하루 이내로 합성된 α-syn 응집체는 금 나노입자의 표면을 감싸고 응집하지 않도록 하는 입체적 안정제 (Steric stabilizer) 역할을 합니다 [2]. 이렇게 금 나노입자 표면에 α-syn protein corona (αSAC)를 형성시켜 아래 [그림 1]와 같이 금 나노입자에 αSAC이 코팅된 나노 복합체를 합성할 수 있습니다.

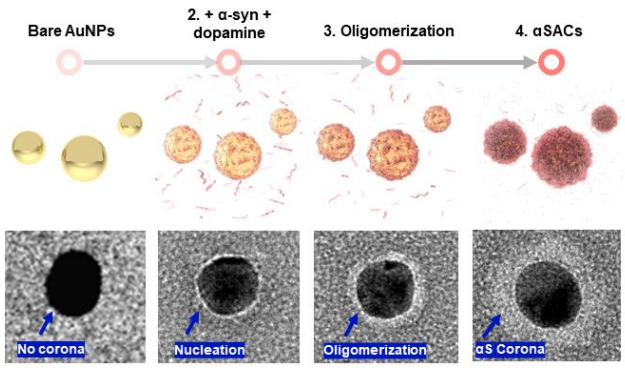


그림 2. α-syn, 도파민, 금 나노입자 복합체 합성 과정 모식도 및 나노 복합체 입자 합성 예상 결과

PBS 조건에서 합성된 알파시뉴클레인-도파민-금 나노입자 복합체에 α-syn 올리고머를 분해하는 약물 후보군을 처리하게 되면 [그림 2]와 같이 α-syn 분해 효과에 따라 금 나노입자의 표면이 드러나게 되며, 금 나노입자의 응집이 일어나게 됩니다. 응집 효과에 따라 금 나노입자의 광학적 특성에 변화가 일어나게 되어 흡광도가 적색이동 (red shift)하게 되고, 색이 붉은색에서 보라색으로 변하게 됩니다. 이러한 흡광도 변화를 통해 약물의 효능을 실시간으로 관찰할 수 있으며 고속으로 약물 스크리닝이 가능해집니다. 이는 12h 이내에 약물의 효능을 실시간으로 검지할 수 있으며 새로운 약물을 찾는데 드는 막대한 시간과 비용 절감효과를 가져올 수 있습니다.

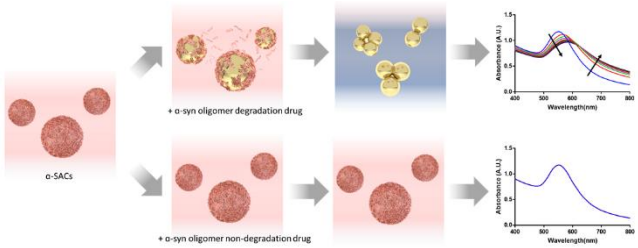


그림 3. 알파시뉴클레인-도파민-금 나노입자 복합체를 이용한 약물 스크리닝 플랫폼

3. 연구 결과

본 연구에서 개발한 알파시뉴클레인-도파민-금나노입자 복합체 기반 약물 스크리닝 플랫폼을 이용하여 [그림 3]과 같이 총 16종의 약물의 효능을 실험하고 평가함

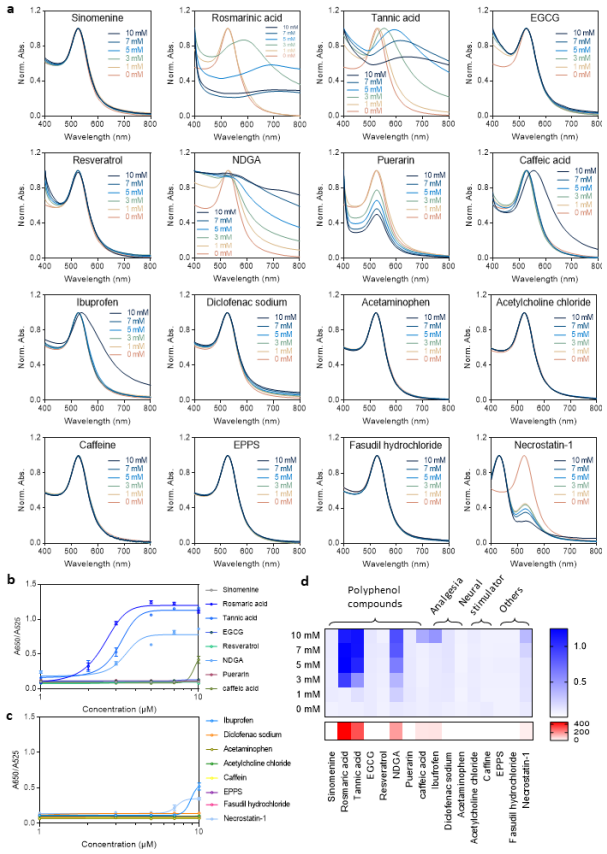


그림 1. 약물 스크리닝 플랫폼을 이용한 약물 후보군 효능평가 및 비교

[그림 3] a와 같이 각 약물을 1mM ~ 10mM의 농도로 알파시뉴클레인-도파민-금나노입자 복합체 용액과 반응시켜 UV-vis spectrum을 측정함. 그 결과 효능이 없는 약물은 UV의 변화가 없지만, 효능이 있는 약물은 고농도로 갈수록 UV peak의 적색이동 (red shift)가 일어나는 것을 확인할 수 있음.

이를 농도별로 정량화 (A650/A525)하여 [그림 3] b, c와 같이 용량-반응 곡선으로 표현할 수 있음. [그림 3] d에서는 각 약물의 농도에 따른 비색 변화를 파란색 히트맵으로 표현하였으며, 약물의 효능을 빨간색 히트맵으로 표현함.

그 결과 기존에 알파시뉴클레인 올리고머를 분해하는 것으로 알려진 rosmarinic acid와 tannic acid의 분해능이 가장 뛰어나다는 것을 수치상으로 확인할 수 있으며 NDGA, caffeic acid, ibuprofen의 알파시뉴클레인 올리고머 분해능을 확인할 수 있음. 또한, 기존에 알파시뉴클레인 올리고머를 분해하는 것으로 알려지지 않았던 necrostatin-1의 알파시뉴클레인 분해 능력을 확인함. Necrostatin-1는 파킨슨병에서 세포독성에 의한 세포의 necrosis를 방지해 주는 약물로 알려져 있는데, 알파시뉴클레인 올리고머를 분해할 수 있는 성질을 추가로 확인함으로써 파킨슨병 치료 유력 후보물질로써의 가능성을 본 연구를 통하여 도출하였음

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) Grant funded by the Korean Government (MSIP) (NRF-2022R1A2C1091756). This study was also supported by the BK21 Four Institute of Precision Public Health.

5.참고 문헌

[1] Galvin, J. E. (2006). Interaction of alpha-synuclein and dopamine metabolites in the pathogenesis of Parkinson's disease: a case for the selective vulnerability of the substantia nigra. Acta neuropathologica, 112(2), 115-126.

[2] Lee, D., Park, D., Kim, I., Lee, S. W., Lee, W., Hwang, K. S., ... & Yoon, D. S. (2021). Plasmonic nanoparticle amyloid corona for screening Aβ oligomeric aggregate-degrading drugs. Nature communications, 12(1), 1-11.

P-153

황화수소 검출용 비색분석어세이를 이용한 타액 미생물에서 방출되는 황화수소 분석

강성웅[1], 이연희[2], 이기자[1,3,*]

[1]경희대학교 일반대학원 생체의과학 협동과정, [2]경희대학교치과병원 구강내과, [3]경희대학교 의과대학 의공학교실

Analysis of salivary H_2S utilizing a microplate cover-based colorimetric assay

Sung Woong Kang[1], Yeon-Hee Lee[2], Gi-Ja Lee[1,3,*]

[1] Department of Medical Engineering, Graduate School, Kyung Hee University, Seoul 02447, Republic of Korea

[2] Department of Orofacial Pain and Oral Medicine, Kyung Hee University Dental Hospital, Seoul 02447, Republic of Korea

[3] Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul 02447, Republic of Korea

[*] gjlee@khu.ac.kr

Abstract

Recently, bacterial-derived hydrogen sulfide (H_2S) has been receiving great attention since it can reduce oxidative stress and protect for a wide range of bacterial pathogens from bactericidal antibiotics. In this study, we analyze the concentration of biogenic gaseous H_2S released from salivary bacteria, utilizing a silver-embedded Nafion/polymer membrane on the microplate cover. The basic principle of this colorimetric assay is that silver reacts with sulfide to form Ag_2S, which is brown in color. We evaluated the change in H_2S level according to the concentration of cysteine. And we analyzed the H_2S concentration released from saliva samples (n=3), as a preliminary study.

1. 연구 배경

황화수소(hydrogen sulfide, H_2S)는 일산화질소(nitric oxide), 일산화탄소(carbon monoxide)와 같은 생체 내 가스 전달 물질(gasotransmitter) 중 하나이다. 1875년 미생물이 H_2S를 생성한다는 것이 밝혀진 이후로, 여러 연구들을 통해 혈관 확장, 혈관 신생, 염증, 세포 사멸 및 신경 조절과 같은 포유류의 여러 생리활동에 관여하는 것으로 알려져 왔다[1]. 하지만 상대적으로 미생물에서 발생되는 H_2S의 역할에 대한 연구는 아직까지 미미하여, 단순히 황 대사의 부산물로만 여겨졌다. 최근 미생물의 genome 분석 결과, 많은 미생물들이 포유류의 H_2S 합성효소 - cystathionine beta synthase(CBS), cystathionine gamma lyase(CSE), 3-mercaptopyruvate sulfurtansferase(3MST) - orthologs를 가지고 있다는 사실이 밝혀졌으며, 다양한 bacteria에서 내인성(endogenous) H_2S를 통해 산화스트레스를 줄이고 항생체로부터 방어하는 것이 알려지면서 bacteria 유래 H_2S에 대한 관심이 크게 증가하고 있다.

타액(saliva)은 비침습적이고 신속하게 수집이 가능할 뿐 아니라, 운송 및 보관이 쉬워서, 구강 건강 및 질병 바이오마커 연구에 널리 사용되고 있다. 특히 타액 마이크로바이옴(salivary microbiome)은 구강 점막 부위에서 발견되는 구강 미생물을 잘 대표하는 것으로 알려져 있다[2]. 치은염, 치주염과 같은 치주 질환은 *Porphyromonas gingivalis(Pg), Tannerella denticola(Td), Tannerella forsythia(Tf)*와 같은 red-complex 그람 음성(gram-negative)균의 증식으로 인한 구강 미생물 군집의 불균형으로 발생하는데, 구취를 유발할 수 있다. 이는 주로 미생물에 의한 cysteine 분해 시 생성되는 H_2S에 의한 것이다. H_2S를 포함하는 휘발성 황화합물을 생성하는 것으로 알려진 구강 미생물은 *Prevotella spp., Porphyromonas spp., Tf, Fusobacterium spp., Actinomyces spp., Bacteroides spp., Eubacterium spp*등의 그람음성 혐기성 균으로 알려져 있어서 치주질환 유발균들과 상호 연관이 있는 것으로 생각된다[3].

따라서 타액 내 미생물에 과량의 cysteine을 가했을 때 발생되는 H_2S의 양은, H_2S 생성균의 상대적인 양과 활성 정도뿐 아니라, H_2S를 항생제나 독성물질에 대한 방어전략으로 사용하는 미생물들에 대한 정보를 유추하는데 활용할 수 있을 것으로 판단된다.

따라서 본 연구에서는 예비연구로서 은(Ag) 기반의 비색분석법을 이용하여 타액 내 미생물에서 방출되는 H_2S 가스의 검출 가능여부를 확인하였다. 본 연구에 사용된 비색분석법은 polyvinylpyrrolidone(PVP)/Nafion/Ag^+ membrane이 코팅된 microplate cover와 96 well microplate를 이용한 것으로, 은이 H_2S와 반응하여 갈색의 Ag_2S를 형성하므로 육안으로의 색 변화 뿐 아니라 310 nm에서의 흡광도 변화를 통해 H_2S를 분석할 수 있다.

2. 연구 방법

먼저, 5% PVP와 Nafion을 9:1 비율로 혼합한 후 0.1 M $AgNO_3$를 추가한 혼합물을 96 well microplate cover에 코팅한 후 건조시켜 PVP/Nafion/Ag^+ membrane기반의 H_2S 검출용 비색분석 어세이를 제작하였다. Microplate well에 각각 syringe filter(0.45 μm)로 filtering한 타액과 filtering하지 않은 타액을 넣은 후, 각 well에 서로 다른 농도(final 0, 5, 10, 20 mM)의 cysteine을 추가한 후 cover를 닫고 상온에서 3시간 반응시키면서 H_2S 방출량을 측정하였다 (IRB no. KH-DT20030). 타액 내 세균에서 방출되는 H_2S 검출 실험과정은 그림 1. 과 같다.

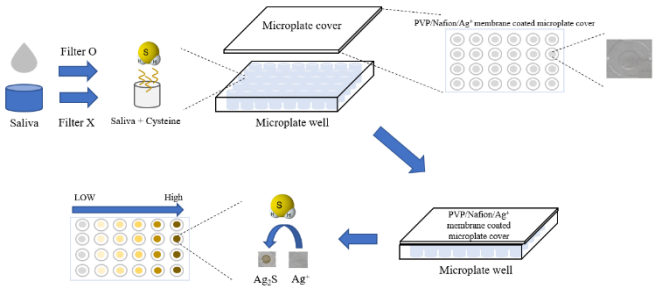


그림 1. 타액에서 방출되는 H_2S 검출 원리 및 실험과정에 대한 개략도

3. 연구 결과

제작된 H_2S 검출용 비색분석 어세이의 성능 평가를 진행하였다. 그림 2(A)는 H_2S 농도변화에 따른 310 nm에서의 흡광도 측정 결과로, 0~33 μM의 H_2S 농도 범위에서 선형적으로 증가(0.0231 Abs./μM H_2S, R^2 = 0.9969)하였으며, 최소 검출 한계(LOD)와 최소 정량 한계(LOQ)는 각각 1.5 μM과 4.9 μM이었고, 상대표준편차 5.1%(n=5)로 재현성도 양호하였다. 그림 2(B)는 PVP/Nafion/Ag^+ membrane이 코팅된 microplate cover의 색이 H_2S 농도 증가에 따라 투명에서 갈색으로 변하는 것을 보여준다. 또한, glutathione, cystine, dithiothreitol, homo-cysteine 및 cysteine과 같은 다른 황 함유 화합물(10 mM)과의 반응 후 스펙트럼을 비교한 결과, H_2S에 의해서만 색변화와 흡광도 변화가 나타나는 것을 확인하였다.

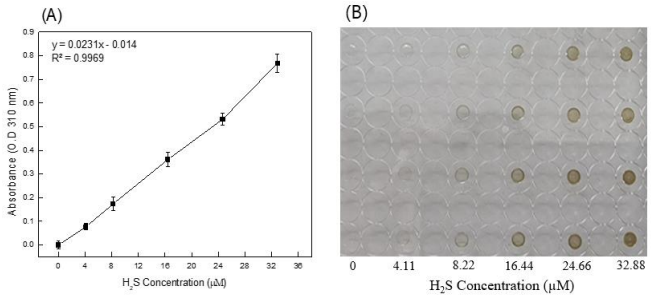


그림 2. PVP/Nafion/Ag^+ membrane 기반 비색분석 어세이의 (A) H_2S 농도에 따른 흡광도 변화의 검정곡선과, (B) H_2S 농도 변화에 따른 색 변화

먼저, 타액 내 미생물의 존재 유무에 따른 H_2S 방출량 차이를 확인하기 위해, 타액 filtering 여부에 따른 차이를 분석하였다. 타액을 0.45 μm의 pore를 가지는 syringe filter에 통과시키면 많은 양의 미생물이 제거될 수 있으므로, filtering한 타액에는 미생물이 거의 존재하지 않는다고 가정하였다. 그림 3(A)는 filtering 하지 않은 타액에 cysteine을 농도별로 처리한 결과로, 0 mM cysteine에서는 3시간 내에는 H_2S를 검출할 수 없었으나 cysteine 농도가 증가할수록 H_2S 방출농도가 증가하는 것을 알 수 있었다. 이와 다르게, filtering 한 타액에서는 cysteine의 농도를 증가시켜도 H_2S가 검출되지 않았다 (그림 3(B)). 이는 filtering한 타액에는 미생물이 거의 존재하지 않아 cysteine을 고농도로 처리하여도 H_2S가 검출되지 않는 것으로 생각되었다. 따라서, filtering한 타액에 cysteine을 처리하여 방출되는 H_2S는 주로 타액 내 미생물에 의해서 생성된 것으로 판단되었다. 추가로, 비색분석 어세이의 LOQ를 고려하였을 때, 타액 내 미생물에서 방출되는 H_2S를 검출하기 위해서는 20 mM cysteine 처리 시 상온에서 150분 이상, 또는 10 mM cysteine 처리 시 180분 이상의 반응시간이 필요하였다. 이는 일반적으로 미생물의 H_2S 검출법으로 사용되는 메틸렌블루법이나 비스무스 검출법에서 6~7시간의 시간이 소요되는 것에 비해, 더 빠르고 간편하다는 것을 보여준다.

그 다음으로, 비색분석 어세이를 이용하여 서로 다른 3명의 타액 샘플에 대해 타액 내 미생물에서 방출되는 H_2S를 측정해 보았다. 사람마다 구강 내 미생물 상태와 양이 다르기 때문에 검출되는 H_2S 양이 다를 것이라고 가정하였다. 10 mM cysteine을 처리하고 180분 동안 측정해 본 결과, 그림 4와 같이 A, B, C 세 명 모두, filtering 한 타액에서는 H_2S가 검출되지 않았고, filtering 하지 않은

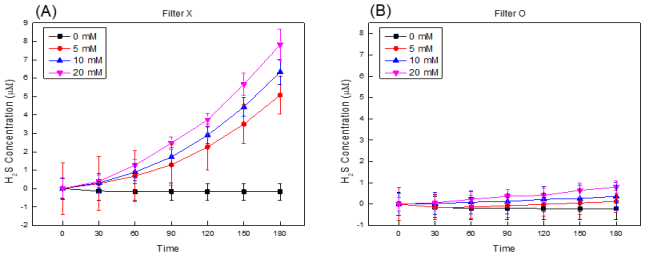


그림 3. (A) Filtering 하지 않은 타액과 (B) filtering 한 타액에서 cysteine 농도변화(0, 5, 10, 20 mM)에 따른 H_2S 방출량 비교 분석결과

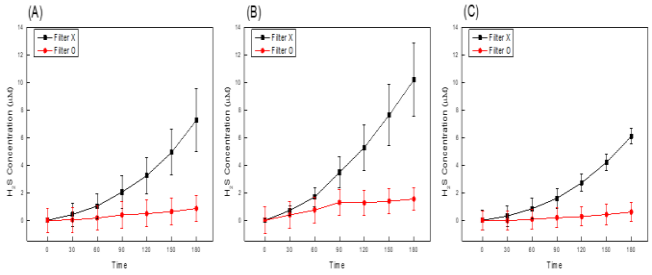


그림 4. 3명의 타액에 대해 cysteine (10 mM) 처리 후 미생물에서 방출되는 H_2S 분석결과

타액에서는 각각 H_2S 방출량이 다르게 측정되었다.

본 예비 연구에서는, PVP/Nafion/Ag+ membrane을 코팅한 microplate cover를 사용하여 타액에서 방출되는 H_2S를 측정해 보았다. Filtering 한 타액에서는 cysteine 농도가 증가하여도 H_2S가 검출되지 않았지만, filtering 하지 않은 타액에서는 cysteine 농도가 증가할수록 H_2S가 증가하는 경향을 보여주었다. 이를 통해 cysteine 처리에 의해 발생되는 H_2S는 주로 타액 내 존재하는 미생물에서 기인된 것으로 생각되었다. 하지만 이 방법은 H_2S의 정량분석을 위해서 150분 이상의 반응시간이 필요하므로, 보다 빠른 검출을 위해 감도가 향상된 형태의 H_2S 검출용 비색 센서가 필요하다. 따라서 이후 연구에서는 보다 낮은 농도 범위의 H_2S를 5분 이내에 검출할 수 있는 은 나노플레이트(nanoplates) 기반의 비색 센서를 이용하여 타액 내 미생물로부터 방출되는 H_2S를 분석하고, 이를 타액 내 미생물의 양과 비교하여 H_2S 농도와의 상관관계를 분석할 계획이다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. NRF-2021R1A2C1093825).

5. 참고 문헌

[1] Yong Jin Ahn and Seong Hyun Han. et al. “Rapid and simple colorimetric detection of hydrogen sulfide using an etching-resistant effect on silver nanoprisms” Microchimica Acta Vol 188, Article number 129, 2021. doi: 10.1007/s00604-021-04783-4

[2] Paula Frid and Divyashri Baraniya. et al. “Salivary Oral Microbiome of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Norwegian Cross-Sectional Study” Front. Cell. Infect. Microbiol. 10:602239. doi: 10.3389/fcimb.2020.602239

[3] A. Basic and G. Dahlen “Hydrogen sulfide production from subgingival plaque samples” Anaerobe Vol 35, p. 21-27, 2015. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.09.017

P-154

비원심 기반의 미생물 분리 및 DNA 추출법 개발

김근대[1], 이기자[1,2,*]

[1]경희대학교 일반대학원 생체의과학 협동과정, [2]경희대학교 의과대학 의공학교실

Development of a centrifugation-free microbial isolation and DNA extraction method

Geun Dae Kim[1], Gi-Ja Lee[1,2,*]

[1] Department of Medical Engineering, Graduate School, Kyung Hee University, Seoul 02447, Republic of Korea

[2] Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul 02447, Republic of Korea

[*] gjlee@khu.ac.kr

Abstract

There is a growing interest in the field of bioassay platforms that enable fast and sensitive detection of bacteria in the clinical field. To effectively quantify bacteria in saliva, it is essential to pretreatment step for saliva. In this study, we introduce a 3-step pretreatment method which consists of bacteria separation, lysis, and bacterial DNA extraction. The bacteria-specific peptide- and amine-modified micro/nanoparticles were utilized for separation of bacteria. And we optimized the pretreatment protocol such as composition of lysis buffer, DNA extraction solution, and extraction method. As a result, this method can effectively detect pathogenic bacteria without a centrifuge.

1. 연구 배경

구강 내에는 많은 종류의 미생물이 존재하는데, *Streptococcus mutans*(*S. mutans*), *Streptococcus sobrinus, Eikenella corrodens, Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 등 치주질환과 관련된 다수의 병원성 미생물이 증식하게 되면 구강 마이크로바이옴의 불균형으로 인해 치주염, 충치 등을 유발할 수 있다. 뿐만 아니라 특정 구강 미생물은 당뇨병이나 심혈관 질환 등과 같은 전신질환과도 상관관계가 있다고 보고되고 있다[1,2]. 이와 같이 구강 내 병원성 미생물에 대한 정보는 구강과 전신 건강의 예방, 관리에 있어서 중요한 요소 중 하나이므로, 임상현장에서 빠르고 간편하게 병원성 미생물들을 검출할 수 있는 방법에 대한 수요가 증가하고 있다.

타액(Saliva)은 구강 미생물을 포함하고 있으며 비침습적으로 샘플 수집이 용이하여 병원성 미생물에 대해 신속하고 간단하게 검사할 수 있다는 장점이 있다[3]. 타액 내 병원성 미생물은 보통 타액에서 미생물의 DNA를 추출한 후 정량중합효소연쇄반응(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)을 통해 병원체의 DNA를 증폭시켜 실시간 정량 검출을 시행한다. qPCR은 특이도와 민감성이 우수하여 적은 양의 DNA도 정량검출 가능하다. 하지만 타액에는 PCR 저해요소로 작용될 수 있는 host DNA와 같은 다양한 물질들이 존재하고 있기 때문에, 검출 효율이 떨어질 수 있다는 문제점이 있다. 따라서 host DNA를 효과적으로 제거할 수 있는 타액 전처리 방법이 필요한데, 타액 내에서 미생물을 선별한 후 DNA를 추출하는 방법이 효과적일 수 있다[4]. 항균 펩타이드(Antimicrobial peptides)는 세포막의 표면과 선택적으로 결합되므로 분자 인식 물질로 많이 활용되며[5], 종류에 따라 여러 표적 미생물에 대해 효과적으로 결합되므로 미생물의 포획, 분리에 적용 가능하다. 또한 분리된 미생물의 용해와 DNA 추출은 현장에서의 활용성을 높이기 위해 원심분리기와 같은 장비가 필요 없는 고상 가역고정법(Solid phase reversible immobilization, SPRI)이 활용될 수 있다[6].

따라서 본 연구에서는 타액에 존재하는 host DNA 등을 효과적으로 제거하고 고순도의 DNA를 얻기 위해서, 미생물의 분리-용해-DNA추출의 3단계 전처리법을 개발하였다. 항균펩타이드를 이용한 미생물의 분리와, SPRI를 위한 전용 용해액과 DNA 추출을 통해, 고가의 장비 없이도 현장에서 편리하게 병원성 미생물을 효율적으로 검출가능하다는 것을 확인하였다.

2. 연구 방법

이 연구에서 사용된 균주는*S. mutans*이며 배양액 농도는 UV-Visible spectrophotometer로 흡광도(optical density, OD)를 측정하여 계산하였다. 3단계 전처리법의 1단계는 미생물의 분리이며, 선행연구를 통해 그람 양성균과 그람 음성균 모두에서 우수한 분리 효율을 보였던 세균 특이 펩타이드인 Odorranin-HP (Odor)를 polystylene (PS) resin에 고정하여 세균 분리용 Odor-마이크로입자를 제작하였다. 추가적으로 분리 효율을 향상시키기 위해 아민(-NH_2)기가 도입된 자성 나노입자 (400 nm, 0.5 g/25 mL)를 함께 사용하였다. 세균 분리 입자와 특정 농도의 세균 배양액은 soft tube에서 혼합하여 반응시킨 후 뚜껑의 필터를 통과시켰으며, 동시에 아민 자성 나노입자는 magnet을 사용하여 분리하였다. 필터를 통과한 용액은 고체배지에 도말하여 생성된 colony 수를 통해 세균 분리 효율(%)을 평가하였고, 남은 마이크로입자와 자성 나노입자는 1X PBS (pH 7.4)로 3회 세척하여 세균 용해와 DNA 추출을 위해 사용되었다.

세균 용해와 DNA 추출을 위해서 SPRI를 활용하였는데, 세균 용해액(SPRI-LB2)은 NaOH와 SDS를 기반으로 제조되었으며, 세균 배양액 혹은 세균 포획 입자에 직접 처리되어 상온에서 반응시켰다. 이후 용해액에 존재하는 불순물을 최소화하기 위해 0.45 μm 폴리프로필렌 필터 처리하고 PEG 8000과 NaCl로 구성된 SPRI 용액과 혼합하여 -COOH 자성 나노입자와 반응시켰다. 반응 후 magnet을 통해 상층액을 모두 제거해준 후 70% EtOH로 불순물 제거를 하였다. 용액을 완전히 건조시킨 -COOH 자성 나노입자에 Tris-EDTA buffer을 넣고 DNA를 회수하였으며 Nanodrop과 qPCR을 통해 대조군(Qiagen Kit)과 비교하였다.

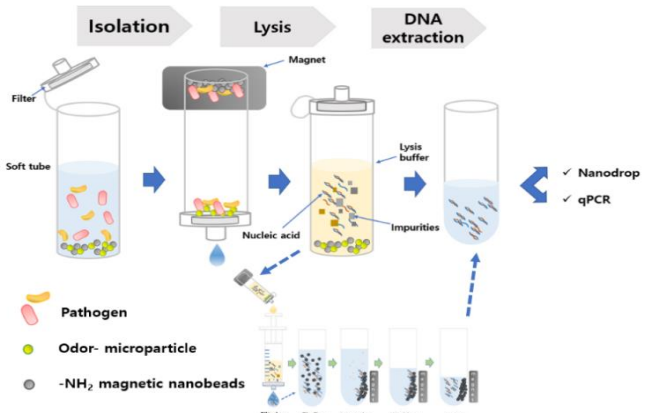


그림 1. 미생물 분리 및 DNA 추출 원리에 대한 개략도

3. 연구 결과

먼저, 세균 용해 및 DNA 추출 단계를 최적화하기 위해, 세균 용해액과 SPRI 용액의 조성 변화에 따른 추출된 DNA 양(ng/μL)과 순도 (260/280 ratio) 및 RT-PCR의 Cycle threshold (Ct)값 등의 추출 효율을 확인하였다. 다양한 세균 용해액을 비교한 결과, NaOH와 SDS로 제작된 SPRI-LB2 용액에서 가장 우수한 추출 효율을 보였다. 따라서 해당 세균 용해액의 조성을 다양하게 변화시키면서 최적화하였다. SPRI-LB2의 농도를 1X SPRI-LB2(400 mM NaOH, 2% SDS) 기준으로, 2배(0.5X)부터 40배(0.025 X)까지 희석하여, 준비된 세균에 처리해 본 결과, 그림2(A)와 같이 최종농도 50 mM NaOH, 0.25% SDS (0.025X)에서 가장 낮은 Ct값을 보여 가장 많은 양의 DNA가 추출되었다. 또한 1.8 이상의 우수한 DNA 순도를 나타내어 해당 농도로 최적화하였다. 그림 2(B)는 SPRI 용액의 PEG 8000의 농도에 따른 DNA 추출 효율을 비교한 결과로, 동일한 농도의 NaCl과 -COOH 자성 나노입자를 첨가했을 때 최종농도 10% PEG 8000에서 Ct값이 급격히 낮아져 가장 많은 DNA가 추출되었음을 알 수 있었다.

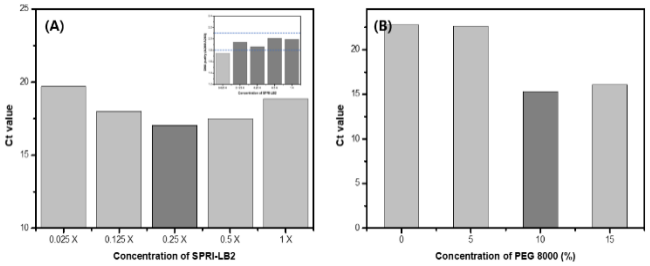


그림 2. (A) SPRI LB-2 농도 변화에 따른 Ct값, DNA 순도와, (B) SPRI 용액의 PEG 8000 농도 변화에 따른 Ct값

최적화된 비원심 기반 세균 용해 및 DNA 추출 단계를 토대로, Odor-마이크로입자와 아민 나노입자로 분리된 세균의 DNA 추출을 진행하고 대조군인 Qiagen Kit를 통해 추출한 DNA의 결과와 비교하였다. Odor-마이크로입자는 0.25 mg/500 μL 에서 가장 높은 분리효율과 DNA 추출효율을 확인하였으며, 아민 자성 나노입자의 경우 1.6 mL가 사용되었다. 이러한 3단계 전처리를 통해 추출된 DNA 용액을 대조군과 비교 분석하기 위해, 각 방법으로 추출된 *S. mutans* (1 x 10^7 CFU/mL) DNA 용액을 0.1, 1, 10, 100, 1000, 10000 ng으로 희석하여 qPCR을 시행하였다. 그 결과, 대조군인 Qiagen Kit를 통해 추출된 DNA에서는 3.3517의 slope (R^2 = 0.9986)와 98.8%의 PCR efficiency를 나타내었고 3단계 전처리법으로 추출된 DNA 용액은 3.4543의 slope (R^2 = 0.9991)을 보였고 PCR efficiency는 94.8%였다. 분석 결과, Qiagen kit 대비 3단계 전처리법으로 최종 회수된 DNA 에 대한 PCR 효율은 약 96%로 확인되었으며, 간단하고 신속한 추출이 가능하다는 특성을 고려할 때 3단계 전처리법은 우수한 효율을 가지는 DNA 추출법임을 확인할 수 있었다.

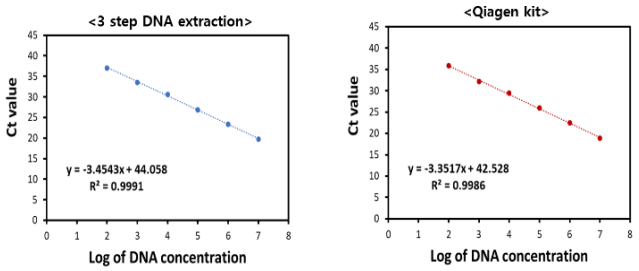


그림 3. 3-step 전처리 과정과 대조군인 Qiagen kit로 추출한 DNA에 대한 DNA 농도별 Ct값 검정곡선 비교

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. NRF-2021R1A2C1093825).

5. 참고 문헌

[1] MF Zarco and TJ Vess. et al. “The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine”, *Oral Diseases*, 18, 109-120, 2012

[2] Jesse R. Willis and Toni Gabaldón. “The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems”, *Microorganisms*, 8, 308, 2020

[3] Susanna Paju and Pirkko J pussinen. et al. “Detection of multiple pathogenic species in saliva is associated with periodontal infection in adults”, *J Clin Microbiol*, Vol 47(1), 235-8, 2009

[4] Jaana Mättö and Maria Saarela. et al. “Detection of *Porphyromonas gingivalis* from Saliva by PCR by Using a Simple Sample-Processing Method”, *J Clin Microbiol*, 36(1), 157-60, 1998

[5] Jeong Ha Yoo and Deok Ha Woo. et al. “Microfluidic based biosensing for Escherichia coli detection by embedding antimicrobial peptide-labeled beads.”, *Sensors and Actuators B: Chemical*, Volume 191, Pages 211-218, 2014

[6] Oberacker P and Stepper P. et al. “Bio-On-Magnetic-Beads (BOMB): Open platform for high-throughput nucleic acid extraction and manipulation”, *PLoS Biol,* 17(1): e3000107, 2019

P-155

DNA oligonucleotide microarray synthesis using photolabile monomer

David Baek[1,2*], Haewon Shin[1,2], Sung-Yune Joe[1,2], Honggu Chun[1,2]
[1]Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Seoul, Korea
[2]Department of Biomedical Engineering, Korea University, Seoul, Korea
[*]dbaek96@korea.ac.kr

Abstract

Deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis is an important tool for the advancement of medicine, biotechnology, and gene therapy. It is possible to synthesize short strands of DNA artificially through chemical means; the most commonly used method is phosphoramidite synthesis, where phosphoramidite monomers are sequentially coupled after the deprotection functional group attached to the 5' end is removed. Here we synthesized DNA oligonucleotides on functionalized glass substrates using a photochemical method, where the phorphoramidite monomer is protected by a photolabile group (NPPOC) derivative. We used a system where the glass substrates were assembled by a flow cell connected to an oligonucleotide synthesizer delivering reagents, in which a UV light source was synchronized with the synthesizer to deprotect the photolabile monomers for DNA oligonucleotide chain growth.

1. Background

The method for artificially manufacturing oligonucleotides was expedited by the development of phosphoramidite chemistry by Caruthers [1]. In this method, building blocks called nucleoside phosphoramidites are used to synthesize oligonucleotides in any desired sequence. Phosphoramidite monomers consist of a DNA base (A, C, G, T) and chemical protecting functional groups, whose main purpose is to avoid undesired side reactions during the synthesis procedure. The most commonly used protecting group used in phophoramidite chemistry is the DMT (dimethoxytitryl) phosphoramidite, which is acid labile. In such monomers, the DMT group usually protects the hydroxyl (-OH) component at the 5' end of the phosphoramidite, which is responsible for oligonucleotide chain growth through coupling. Contrary to synthesis in molecular biology, chemical synthesis tends to proceed 3' to 5' direction, where phosphoramidite monomers couple to the 5' hydroxyl end.

The oligonucleotide synthesis cycle consists of four cycles: deprotection, coupling, caping and oxidation. The most important cycle for oligonucleotide chain growth is the removal (deprotection) of the protecting group in the 5' hydroxyl end. In chemical phosphonamidite synthesis, the DMT group can be removed with acid, where acids such as DCA and TCA are most commonly used. Another method replaces the acid labile DMT protecting group with a photolabile protecting group. The most common photolabile group are the *o*-nitrobenzyl derivatives. such as the 2-(2-nitrophenyl)-propoxycarbonyl (NPPOC) group. These photolabile NPPOC-phosphoramidites can be deprotected using ultraviolet (UV) light at 365 nm. As opposed to chemically cleavable protecting groups such as the aforementioned DMT group, photochemically cleavable protecting groups have the advantage of allowing high resolution spatial control when using optical imagining systems that can deliver light at specific locations, such as a Digital Micromirror Device (DMD). Light-directed oligonucleotide synthesis can thus be used in parallel DNA microarray synthesis on functionalized substrates [2].

A DNA microarray can be synthesized in situ using photolabile phosophoramidites using planar solid supports. The most popular and widely used substrate for in situ oligonucleotide DNA synthesis is glass, due to its favorable chemical and optical properties. The most commonly used silane coupling agent used for DNA synthesis on a substrate is N-(3-triethoxysilypropyl)-4-hydroxybutryamide) because it provides hydroxyl -OH end on the substrates where DNA monomers can be coupled, and it can also be cleaved form the substrate after synthesis.

2. Methods

We made functionalized substrates using microscope slide glasses. First, we cleaned the glasses in Nanostrip for 15 minutes and then sonicated the glasses for 5 minutes. Afterwards, we cleaned the glasses with Acetone, Methanol and Distilled Water, and drying with Nitrogen gas. After cleaning the microscope slides, we immersed coated the slides in a solution comprising of 95% ethanol, 5% water, and 2% (v/v) silane coupling agent, N-(3-triethoxysilypropyl)-4-hydroxybutryamide) for 4 hours, and then cured in the oven at 120°C for 2 hours.

For light-induced oligonucleotide synthesis, we used NPPOC phosphoramidites dissolved in anhydrous acetonitrile for a concentration of 50 mM. We synthesized short DNA oligonucleotides of 25-mer length assembling two functionalized glass substrates face to face to assemble a flow cell, where the chemical reactions for oligonucleotide chain growth would take place. The reagents were delivered to the flow cell by connecting PTFE tubes from a modified oligonucleotide synthesizer to the flow cell. We adjusted the protocol using the synthesizer software accordingly for synthesis in the flow cell (Table 1).

We synchronized the UV light source with the synthesizer with an electric circuit, which we could control the time the UV light could be irradiated to the flow cell through a software program. Here, we used a chrome mask as a photomask for light-directed DNA synthesis.

We verified our results by hybridizing a complementary Cy3 terminated sequence to the array. After 2 hours of hybridization at 35℃ in a rotating oven and stringent washing with buffers, we checked the fluorescence intensity of 600 PMT with a microarray scanner at a 5 μm resolution.

Function	Delivery mode	Number of pulses number	Reagent delivery duration (seconds)	Description
$Coupling				
1 /*Wsh	PULSE	20	7.20	Flush with Wsh
2 /*Act	PULSE	6	2.16	Act
21 /*T + Act	PULSE	6	2.16	T + Act
2 /*Act	PULSE	6	2.16	Push with Act
1 /*Wsh	PULSE	3	60.00	Couple monomer
1 /*Wsh	PULSE	10	3.60	Flush with Wsh
$Capping				
40 /*Gas A	PULSE	1	10.00	Ox to column
$Oxidizing				
15 /*Ox	PULSE	3	1.08	Ox to column
12 /*Wsh A	PULSE	10	3.60	Flush with Wsh A
17 /*Aux	PULSE	15	5.40	Exposure solvent
129 /*Event 1 Out				UV light on
17 /*Aux	PULSE	10	25.00	Exposure solvent
12 /*Wsh A	PULSE	5	5.00	Flush with Wsh A
129 /*Event 1 Out				UV light off
12 /*Wsh A	PULSE	15	5.40	Flush with Wsh A

Table 1. Synthesis protocol, where 1 pulse approximately equals 16 μl.

3. Results

Here, short 25-mer poly-dT were synthesized onto a functionalized glass substrate. The deprotection step of the photolabile NPPOC-dT monomer was between the two "Event 1 Out" functions from the synthesis protocol from Table 1. Here, we used a Digital Light Processor (DLP) with UV light source giving a power of 600 mW. Accordingly, we only exposed the substrates to only 30 seconds of UV light, giving us 18 J of exposed energy for photodeproteciton of the NPPOC-dT.

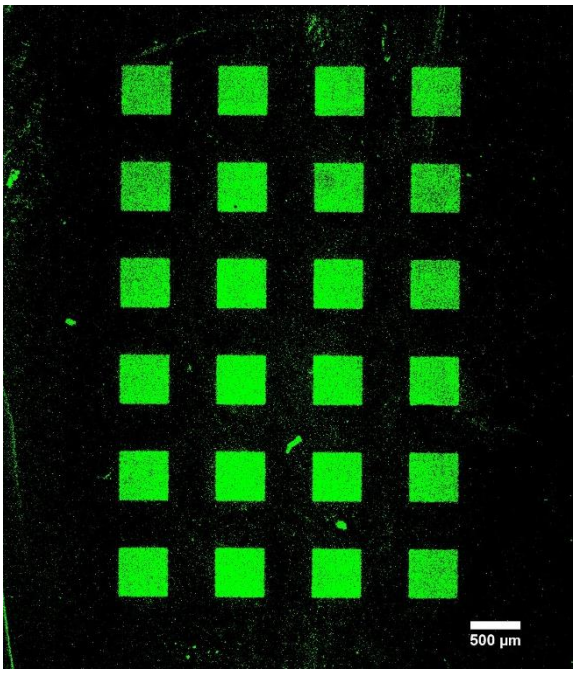


Figure 1. Scan of 4 x 6 DNA microarray synthesized with NPPOC-dT with 480 μm squared feature sizes.

Figure 1. shows the scan of a synthesized DNA microarray using the GenePix Microarray Scanner. The microarray synthesized DNA microarray consisted of 4 x 6 squared features sized 480 x 480 μm. It was evident that the synthesis of 25-mer poly-dT DNA sequences was successful when checked with complementary Cy3 labelled Poly-dA after hybridization. There was a clear difference in intensities between the synthesized regions where the UV light was exposed to, and the regions where the UV light were not exposed. This was evident when the hybridized microarray was excited with a 532 nm laser, where the synthesized regions had intensities of around 200, while the unexposed regions were close to 0, when checked with the microarray scanner at a PMT of 600.

Thus, we were able to synthesize small oligonucleotide of 25-mer in predetermined localized regions on a glass substrate using the photolabile phosphoramidite NPPOC.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) (NRF-2020R1A2C3010322 and NRF-2018M3A9D7079485).

5. References

[1] Beaucage, S.L. and Caruthers, M.H. "*Deoxynucleoside phosphoramidites—a new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis*." *Tetrahedron letters*, 22(20), pp.1859-1862, 1981

[2] Kretschy, N., Holik, A.K., Somoza, V., Stengele, K.P. and Somoza, M.M. "*Next-Generation o-Nitrobenzyl Photolabile Groups for Light-Directed Chemistry and Microarray Synthesis.*" *Angewandte Chemie International Edition*, 54(29), pp.8555-8559, 2015.

P-156

유전 영동 표면전하 분석을 이용한 항생제 검출

곽영우[1], 민경준[1], 이상우*
연세대학교 나노바이오시스템 연구실[1]

Detection of Antibiotics inside a micro-fluidic device based on dielectrophoretic surface charge analyzer

Gwak Young Woo, Gyeong Jun Min, Sang Woo Lee*
Department of Biomedical Engineering, Yonsei university
E-mail: yusuklee@yonsei.ac.kr

Abstract

Surface charge/potential sensors have shown great potential for highly sensitive and selective sensing of antibiotics such as kanamycin. However, these methods have difficulties of in the complex calibration process and interference in the detect measurement signal. In our study, we developed a dielectrophoretic force based system that is able to arrange the particles on the microelectrode chip and levitate them vertically using negative DEP force. While the AC input was applied with the frequency modulation, the optical discrimination of the dielectrophoretic behaviors of multiple microparticle probes was observed. We used DNA aptamer-functionalized particle probes to detect antibiotics. The surface charge difference before and after self-assembling conjugation was detected.

1. 연구 배경

Kanamycin 등의 항생제는 몇 종류의 박테리아성 감염을 예방하거나, 치료를 하는데 쓰인다. 하지만 이러한 항생제도 부작용, 과복용, 박테리아의 약물 내성 증가 그리고 이로 인한 슈퍼박테리아의 등장 등 많은 문제가 있다. 이러한 문제들은 식약처 등 관련 기관에서 자연계에 무분별한 항생제의 노출을 막기 위해 우유나 고기류의 식품에 항생제의 최대 허용잔여량(MRL: Maximum Residue Limit or Level)를 둠으로 자연계의 항생제 노출을 막고 있다.

Aptamer는 특정 화합물과 특이적 결합을 형성하는 인공적인 서열의 DNA로 최근 많은 바이오 센서에 접목되어 매우 뛰어난 검출 성능과 선택적 검출에의 유용성이 입증되었다. 항생제를 검출하기 위한 Aptamer와 그를 이용하는 많은 센서가 개발되었는데 대표적으로는 형광강도, microcantilever, 라만 스펙트럼 분석 등의 방법이 있다.[1] 이러한 방법들은 별도의 라벨링 프로세스나 분석에 긴 시간이 소요되는 등의 단점이 있다. 이러한 단점은 Aptamer를 이용한 실험 외에도 다른 많은 물질들의 검출 센서나 분석시스템에서도 나타난다.

유전 영동 표면전하 분석기는 유전 영동 현상으로 수백개의 마이크로입자 프로브를 마이크로 유체 칩 위에 올려 각 입자의 표면전하에 따른 유전영동력의 변화를 이용해 표면전하를 분석하는 시스템이다. 이는 별도의 라벨링이 필요 없고 약 30분 정도의 촬영과 분석과정을 마치면 입자의 표면전하를 분석할 수 있는 장점이 있다. 또한 수백개의 프로브를 같은 유체칩 내의 환경에서 동시에 측정이 가능하기에 통계적으로도 신뢰성이 높은 시스템이다. 이 시스템은 DNA를 표면에 붙여 수은 이온 등의 검출에 뛰어난 성능을 보였다.[2]

우리는 이러한 유전 영동 표면 전하 분석기를 이용해 마이크로 입자 표면에 DNA(Aptamer)를 붙여 유전 영동 표면전하 분석기에서 항생제의 검출을 위한 새로운 프로브를 제작하고 이 프로브가 항생제를 검출하는 능력이 있는지 알아 보았다.

2.연구 방법

우선적으로 선택한 항생제는 입자의 표면전하 변화를 측정하기 위해 양(+)의 전하를 띄는 kanamycin으로 선택하였다. 카나마이신은 실험조건인 DI water 약 pH7정도에서 +4의 전하를 가진다.[3] 만약 입자가 양의 전하를 띄는 카나마이신과 반응을 한다면 입자의 표면 전하는 양의 값에 가까워질 것이다.

DNA(Aptamer)는 카나마이신과 선택적으로 잘 반응하는 서열로 해당 논문 들에서 가져왔고 입자에 표면에 DNA를 반응시키기 위해 아민기를 붙여서 사용했다.[1],[4] 입자는 표면이 카르복실기로 덮혀진 폴리스티렌 비드 (구슬)로 10um의 크기를 가진다. 그렇기에 입자 표면의 카르복실기와 Aptamer의 아민기가 아미드 결합을 형성해 입자의 표면이 Aptamer로 기능화 되게 하였다.

아미드 결합의 손쉬운 형성을 위해서 EDC와 NHS를 cross linker로 사용하였다. 입자를 MES 버퍼 용액에 넣고 EDC와 NHS를 넣고 반응시킨 후, 아민기가 붙어있는 DNA를 반응시켜 주어 카나마이신 검출을 위한 프로브를 제작하였다.

제작된 입자는 그림 1 과 같이 마이크로 칩위에 도넛 모양의 입자용액을 담기 위한 PDMS에 입자가 담긴 용액을 주사하고 칩의 전극에 0.6V의 교류 신호를 주고 신호의 주파수를 750khz에서 50khz까지 천천히 떨어뜨리는 방식으로 진행되었다.

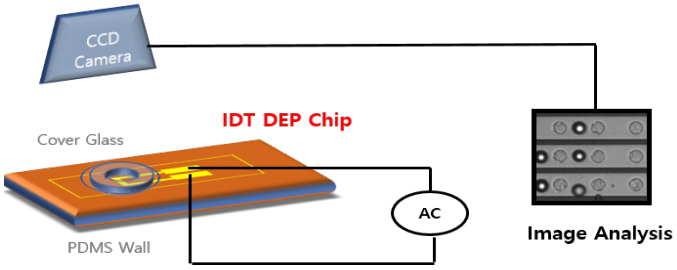


그림 1. 유전 영동 표면전하 분석기의 간략적 이미지

입자는 중력 등의 침전력과 교류신호로 인한 유전 영동력에 의해 어떠한 수직의 위치에 놓여지고 교류 신호의 주파수가 떨어짐에 따라 작아지는 유전 영동력에 의해 바닥에 가라앉게 된다. 이때 우리는 상단에서 CCD 카메라를 통해 입자에 비추어지는 빛의 gray scale을 관찰하였다. 이 gray scale 값은 입자가 가라앉으면서 어느순간 최고점에 이르고 다시 줄어드는데 이때 빠르게 값이 줄어들다가 천천히 줄어드는 즉, 입자가 빠르게 가라앉다 특정

주파수에서부터 천천히 가라앉는 지점을 찾아내었다. 이 지점은 입자의 표면전하에 따라 다르고 이 지점의 주파수를 우리는 Landing Frequency라고 부르기로 했다.

Landing Frequency는 입자의 표면전하가 음의 값이 클수록 커지고 작아질수록 작아지는 경향을 보였다.[2] 이를 통해 우리는 입자의 표면 전하를 분석할 수 있다.

우리는 Aptamer를 붙인 입자와 1mM의 카나마이신을 반응시킨 입자를 각각 찍어 두 입자의 Landing Frequency를 비교하여 양의 전하를 가지는 항생제인 카나마이신이 입자의 Aptamer와 반응하였을 때 입자의 표면전하는 어떻게 변하는지 확인해보았다.

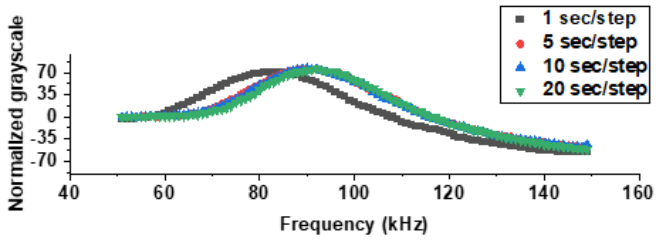


그림 2. 주파수에 따른 입자의 그레이 스케일 값 변화 예시

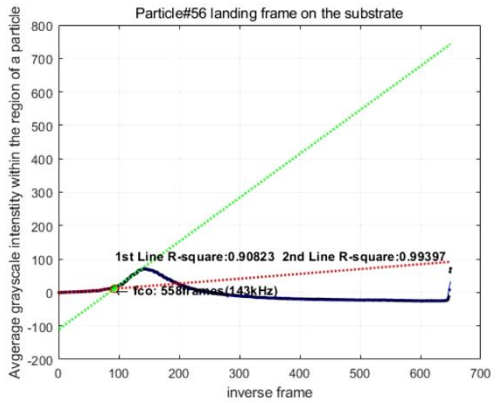


그림 3. 분석 모델을 통해 그레이 스케일 값으로부터 Landing Frequency를 구하는 과정

3. 연구 결과

그래프와 같이 우리는 카르복실(COOH) 입자와 EDC 입자, DNA (Aptamer)를 붙인 입자와 DNA입자와 카나마이신을 반응 시킨 입자를 각각 유전 영동 표면전하 분석기를 통해 Landing Frequency를 비교 분석해 보았다.

카르복실 입자의 경우 DI water에서 COO^-의 형태가 되고 이는 입자가 음의 표면전하를 가지게 한다. Landing Frequency는 입자의 표면전하가 음의 값이 클수록 증가하기에 그림 4의 카르복실 입자가 가장 높은 Landing Frequency인 265(±6.49)khz의 값을 보였다.

카르복실 입자에 EDC와 NHS를 반응시킨 입자는 EDC와 NHS의 아민기가 수소 이온을 끌어 당겨 양의 전하를 띈다. 이 때문에 입자의 표면전하는 음의 값이 떨어져 143(±0.83)khz의 Landing Frequency 값을 보인다.

Aptamer 입자의 경우 DNA(Aptamer)는 DI water에서 인산기가 음의 전하를 띄게 만들기 때문에 입자와 반응하여 표면전하의 음의 값을 증가시킨다. Aptamer 입자는 202(±1.83)khz의 값을 보인다.

마지막으로 카나마이신 반응 입자의 경우 양의 전하를 띄는 카나마이신에 의해 입자의 표면전하가 다시 음의 값이 줄어드는 것을 확인할 수 있다. 이때 Landing Frequency는 130(±2.00)khz의 값을 보인다.

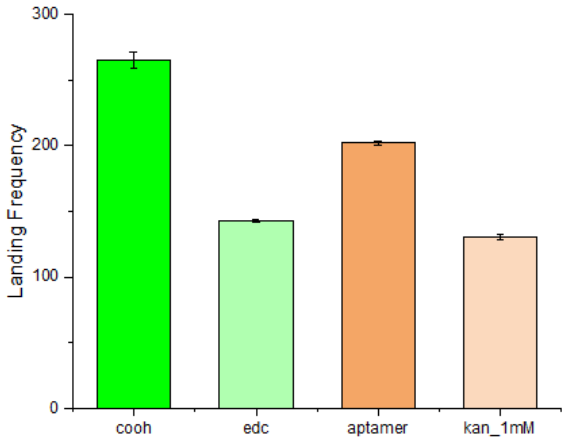


그림 4. 각 조건의 입자의 Landing Frequency 측정결과 COOH 입자는 265khz, edc-nhs 입자는 142khz, Aptamer 입자는 200khz, kanamycin 1mM 반응 입자는 132khz

각 입자의 표면전하 변화에 따른 Landing frequency 변화가 실제 표면전하의 변화와 관련이 있는지에 대한 내용은 제타 변위와 비교하여 증명이 되었고 이는 논문[2]에서 확인 할 수 있다.

이를 통해 우리는 만들어진 입자가 항생제와 반응하여 항생제의 전하가 입자의 표면전하에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다.

이렇게 만들어진 입자는 반응하는 카나마이신의 농도가 줄어듬에 따라 Aptamer 입자와 카나마이신 입자 간의 Landing Frequency 격차가 줄어드는 현상을 확인 할 수 있을 것이다. 이를 통해 만들어진 카나마이신 검출 시스템의 검출 성능 한계인 LOD를 구해내 입자가 실용적인지 알아볼 수 있을 것이다. 그리고 이 입자가 충분한 실용성이 검증이 되면 Aptamer의 서열을 바꾸는 것만으로 표면전하를 띄는 다른 항생제의 검출 센서로의 변화가 가능하다.

4.참고 문헌

[1] Mehlhorn, A.; Rahimi, P.; Joseph, Y. Aptamer-Based Biosensors for Antibiotic Detection: A Review. *Biosensors* **2018**, *8*, doi:10.3390/bios8020054.

[2] Yeo, K.I.; Park, I.; Lee, S.H.; Lee, S.Y.; Chang, W.J.; Bashir, R.; Choi, S.; Lee, S.W. Ultra-Sensitive Dielectrophoretic Surface Charge Multiplex Detection inside a Micro-Dielectrophoretic Device. *Biosens. Bioelectron.* **2022**, *210*, 114235, doi:10.1016/j.bios.2022.114235.

[3] Frederik André Hansen, Stig Pedersen-Bjergaard, Electro membrane extraction of streptomycin from biological fluids, Journal of Chromatography A, Volume 1639, 2021, 461915, ISSN 0021-9673, https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.461915.

[4] Wang, Y.; Ma, T.; Ma, S.; Liu, Y.; Tian, Y.; Wang, R.; Jiang, Y.; Hou, D.; Wang, J. Fluorometric determination of the antibiotic kanamycin by aptamer-induced FRET quenching and recovery between MoS2 nanosheets and carbon dots. Microchim. Acta 2017, 184, 203–210.

P-157

잉크젯 기반의 피코리터 분사 기술을 이용한 DNA 마이크로어레이 제작

조석우[1, 2*], 조성윤[1, 2], 천홍구[1, 2]

고려대학교 바이오의공학과[1]

Ink-jet based picoliter dispenser for DNA microarray fabrication

Seokwoo Jo[1, 2*], Sung-yune Joe[1, 2], Honggu Chun[1, 2]

[1] BK21 FOUR Institute of Precision Public Health

[2] School of Biomedical Engineering, Korea University, Korea

[*]seokcarrey@korea.ac.kr

Abstract

Deoxyribonucleic acid (DNA) microarray is a technology that allows large numbers of DNA strands to be divided into multiple regions on a surface, enabling simultaneous observation of biological information such as interactions, expression levels, and variations of DNA molecules. Moreover, DNA microarray allows for the assembly of multiple short DNA oligonucleotide constructs into a longer DNA sequence with a specific structure. Compared to conventional microarray fabrication methods, inkjet-based DNA microarray fabrication offers superior scalability by producing large quantities of microarrays with high resolution and minimal consumption of reagents. Here we developed a piezoelectric inkjet printer with solenoid valve system for DNA microarray fabrication that can be used for various applications.

1. 연구 배경

DNA 합성 기술은 유전정보의 저장 및 전달과 4 종류의 염기가 특이적으로 결합한다는 DNA의 유용한 특성 때문에 백신, 약물전달장치, 차세대 데이터 저장소와 같은 응용 분야로 합성생물학 연구 및 산업 분야에서 그 수요가 크게 증가하고 있는 추세이다[1]. DNA 마이크로어레이는 대량의 DNA 가닥들을 표면 위에서 여러 개의 영역으로 나누어 배열하는 기술이다. DNA 마이크로어레이는 DNA 분자의 상호작용, 발현량, 변이 등과 같은 생물학적 정보를 동시에 관찰할 수 있으며, 또한 여러 가닥의 짧은 DNA 영역들을 만들어 하나의 긴 서열을 갖는 DNA로 조립할 수 있다.

현재 가장 널리 사용되고 있는 DNA 합성 방법은 Phosphoramidite chemistry이다. Phosphoramidite chemistry 기반 합성은 일반적으로 하나의 주기에 한 개의 염기를 합성하며 총 4개의 단계로 구성된다. 먼저 고체의 지지체에 올리고를 고정시킨 다음, Trichloroacetic acid을 사용하여 올리고를 보호하는 Dimethoxytrityl (DMT)을 제거 시키고 수산기를 만든다. 둘째, 합성하고자 하는 DMT-Phosphoramidite을 추가하여 5′ 수산기와 결합하게 되면 Phosphite triester을 만들게 된다. 셋째, 반응하지 않은 나머지 5′ 수산기를 아세틸화 하여 불활성 상태로 만들어 준다. 넷째, 요오드 수용액과의 산화 반응을 통해 phosphite을 phosphate로 전환시켜 backbone을 보호한다. 위 주기를 반복하면 여러 개의 서열을 합성할 수 있다.

Phosphoramidite chemistry 기반의 DNA 합성 방식은 대표적으로 컬럼 기반의 Solid support 합성, 어레이 기반의 전기화학적, 광화학적 그리고 잉크젯 프린터를 이용한 합성 방식이 있다[2]. 병렬로 많은 수의 DNA 마이크로어레이를 합성할 수 있는 기술로는 잉크젯 프린터를 이용한 기술이 가장 확장성이 높다고 평가할 수 있다. 그러나, 잉크젯 프린터를 이용하여 피코리터 부피의 용액을 분사하게 되면 토출된 용액의 볼륨 비 표면적 (Surface-area-to-volume-ratio) 이 높기 때문에 휘발성이 높고, 주변 환경으로부터의 영향을 크게 받게 된다. 특히, 주변 환경의 습도가 높을 경우 DNA의 염기에서 가수 분해 (hydrolytic) 반응이 일어나 탈퓨린화 (depurination)와 탈피리미딘화 (depyrimidination) 과정이 진행되며 DNA가 손상될 위험이 크다. 그렇기 때문에 장비 내부에서 합성이 진행되는 전기화학적 또는 광화학적 DNA 합성 방식과 비교하면 전반적인 기구 설계의 난이도가 높은 편이다[3].

DNA 마이크로어레이 시장의 선점을 위해서는 잉크젯 프린터의 단점을 보완하고 장점인 높은 확장성을 유지하는 것이다. 따라서 본 논문에서는 잉크젯 프린터를 이용한 DNA 마이크로어레이 제작 기술을 개발하였고, 프린트의 잉크로 뉴클레오타이드를 사용하여 올리고뉴클레오타이드를 합성하였다. 결과적으로, 잉크를 토출시킨 특정한 영역의 유리 표면에서만 DNA가 합성된 것을 확인하였다.

2.연구 방법

실험을 위해서 뉴클레오타이드를 피코리터 단위로 토출할 수 있는 Dimatix 사의 Samba 프린트 헤드를 사용하였고, 프린트 헤드의 전극 핀을 FPC 케이블로 연결하여 노즐을 개별로 조종하였다. 프린트 헤드의 piezoelectric 소자에 적절한 물리적 변화를 줄 수 있는 파형을 공급하기 위해 AFG1062 (Arbitrary/Function Generator)에서 파형을 설계하고 MP106 (Inverting Operational Amplifier)을 통해 파형을 증폭하여 신호를 공급하였다. 실험을 위한 용매로 Propylene carbonate을 사용하였고, DMT-dT Phosphoramidite을 250 mM로 ETT Activator을 625 mM로 각각의 용질로써 사용하였다. 이후 위의 두 용액을 혼합하여 프린트 헤드의 잉크로써 사용하였다. 5-(Ethylthio)-1H-Tetrazole (ETT), Oxidizer, Acetonitrile은 Normally closed 솔레노이드 밸브를 이용하여 60초, 5초, 5초의 시간을 각각 닫힌 회로로 동작할 수 있도록 회로 및 유체 파이프 라인을 설계 및 제작였다. DNA 합성은 미리 silane로 표면 처리 된 유리 표면 위에서 진행하였으며 합성이 끝난 올리고뉴클레오타이드는 Cy3가 붙어있는 상보적인 DNA을 혼성화 (Hybridization) 처리 한 후 마이크로어레이 스캐너를 이용하여 형광 세기의 상대적인 차이를 비교해 영역에 따른 올리고뉴클레오타이드의 합성 유무를 확인 할 수 있다.

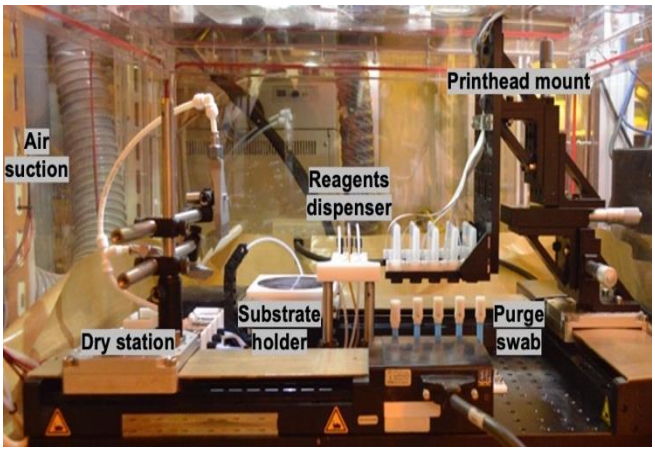
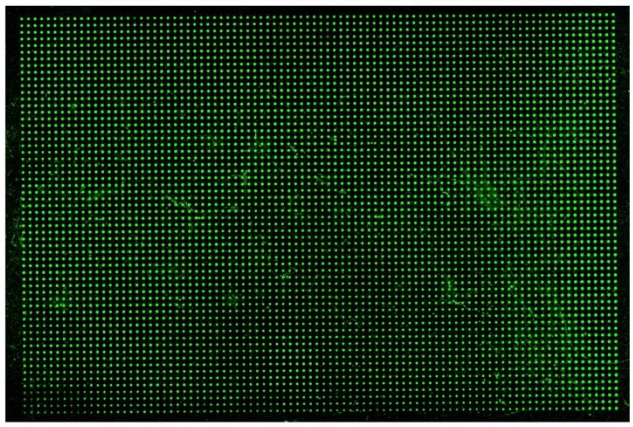


그림 1. 잉크젯 올리고뉴클레오타이드 합성기 실제 이미지

3. 연구 결과

DNA 합성은 그림 1. 의 실험 환경 및 시스템을 통해 진행되었으며, 1) 먼저 기판 지지대 위에 표면 처리 된 기판을 올린 다음 reagent dispenser 쪽으로 이동시킨다. 2) 테플론 튜브를 통해 Deprotection 용액을 전달한 후 1분 동안 detritylation 반응을 기다린다. 3) reagent dispenser 에서 acetonitrile로 기판 표면의 유기용매를 제거해준다. 4) 표면을 아르곤 가스로 건조 시킨 후 프린트 헤드로 보낸다. 5) 프린트 헤드를 통해 뉴클레오타이드를 토출시킨 후 1분 동안 커플링 반응을 기다린다. 6) 기판 표면을 씻은 후 reagent dispenser에서 Oxidizer 용액을 전달한 후 5초 동안 oxidation 반응을 기다린 후 다시 씻어준다. 7) 3-6의 과정을 반복한다. 총 25 회 2-7번 과정을 반복 동작 시켰다.

그림 3. 는 25 개의 dT Phosphoramidite가 합성된 올리고뉴클레오타이드와 그에 상보적인 염기서열에 Cy3가 붙어있는 Cy3-Oligo(dA) 25 을 혼성화 하여 마이크로어레이 스캐너를 이용해 촬영한 이미지이다. 60 um 직경의 원형 패턴은 밝은 초록색의 형광을 보이는 반면, 그 외의 영역은 상대적으로 형광이 보이지 않는 검정의 색깔을 보이고 있다. 즉 표면 처리 된 유리의 한정된 영역에서만 뉴클레오타이드 합성이 성공적으로 이루어졌으며, 그 외의 영역에서는 뉴클레오타이드가 합성되지 못하고 acetonitrile에 의해 씻겨져 나갔음을 알 수 있다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드 합성기가 정확한 동작과 함께 화학적으로 DNA 합성 용매에



Oligo(dT) 25 bp on the surface treated glass
(Cy3-labeled complementary DNA hybridized)

그림 2. 올리고뉴클레오타이드 합성에 따른 마이크로어레이 스캐너 형광 이미지

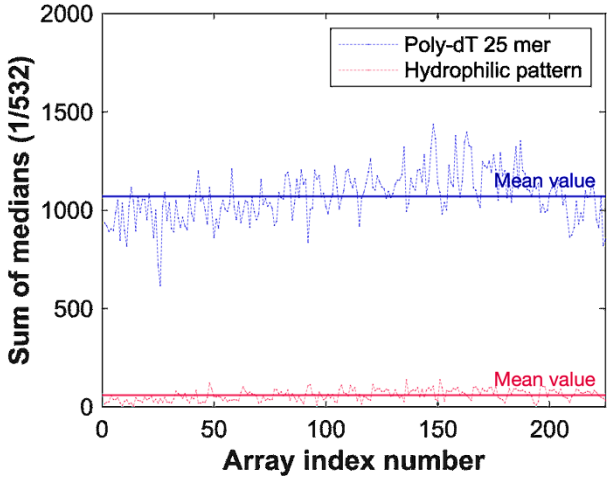


그림 3. 올리고뉴클레오타이드 합성 유무에 따른 마이크로어레이 스캐너 형광 세기의 비교

안정적인 기기임이 검증되었다. 또한, 위 DNA 합성기 시스템을 통해 총 5,400 개의 개별 영역에서 올리고뉴클레오타이드가 합성되어진 DNA 마이크로어레이를 제작한 것을 확인할 수 있다.

그림 3. 은 올리고뉴클레오타이드가 합성된 영역과 합성이 되지 않은 수산기가 붙어있는 영역의 형광 세기를 비교한 그래프이다. 마이크로어레이 스캐너를 이용하여 225개 지정된 영역의 중간 값을 비교하였고, 상대적으로 평균 약 18 배 높은 형광 세기를 보이는 것을 확인하였다. 이는 신호 대비 잡음 (Signal to Noise)이 18으로 유의미한 차이를 보여준다. 따라서, 본 연구를 위해 개발된 In situ 올리고뉴클레오타이드 합성기 시스템은 많은 수의 DNA 라이브러리를 합성하는 기기로써 사용될 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2018M3A9D7079485 and 2020R1A2C3010322)

5.참고 문헌

[1] A. Hoose, R. Vellacott, M. Storch, P. Freemont, M. Ryadnov. “DNA synthesis technologies to close the gene writing gap” *Nature reviews chemistry*, Vol 7, p.144-161, 2023

[2] S. Kosuri, G. Church. “Large-scale de novo DNA synthesis: technologies and applications” *Nature methods*, Vol 11, No.5, p.499-507, 2014

[3] K. Gates. “An Overview of Chemical Processes That Damage Cellular DNA: Spontaneous Hydrolysis, Alkylation, and Reactions with Radicals” *Chems. Res. Toxicol.*, Vol 22, p.1747-1760, 2009

※ 초록작성 시, IRB 및 IACUC 정보의 기재를 권고합니다.

P-158

미세 유체 채널을 이용한 전사체-위치 복합 분석 기판의 위치정보 인덱싱

박채원[1,2*], 천홍구[1,2]

고려대학교 정밀보건과학융합전공[1]

고려대학교 바이오의공학과[2]

Indexing of Spatial Information for Spatial Transcriptomics Using Microfluidic Channels

Chaewon Park[1,2*], Honggu Chun[1,2]

[1]Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Seoul, Korea

[2]Department of Biomedical Engineering, Korea University, Seoul, Korea

[*]pcw9812@korea.ac.kr

Abstract

Transcriptomics has advanced from a bulk RNA-seq to spatial transcriptomics, which analyzes the difference in gene expression levels by cell location within a tissue sample. Spatial transcriptomics has been commercialized and is divided into two categories: imaging and sequencing method. However, these platforms are often expensive, and imaging methods only can detect genes with known sequences, making it challenging to discover new transcripts. Furthermore, in platforms analyzed by sequencing methods have low mRNA capture efficiency due to the substrate with barcoded DNA attached to its surface. To overcome these limitations, we devised a method using hydrogel to increase the number of barcodes that can capture mRNA in one spot. The substrate is made of glass and has wells with a diameter of 80 um and a depth of 40 um, filled with hydrogel that can hold the barcodes in place. In addition, barcode DNA is bound to the 3D structure, which provides much higher efficiency than just a surface or a well-structured surface. This platform is expected to yield new biological information, such as significant result for oncological and embryological research.

1. 연구 배경

암의 진행, 발생의 궤적 등 생물학적인 현상에서 다르게 발현되는 전사체의 종류와 양은 세포들의 위치와 큰 관련이 있다. 특정 세포가 어디에 존재하는지, 주변에 우세하게 존재하는 세포가 무엇인지에 따라 달라지는 전사체 발현량을 파악하면 우리는 종양학, 발생학 등에 대한 정보를 얻을 수 있다.[1] Spatial Transcriptomics 기술은 이를 분석하기 위한 기술이다.

전사체 발현 연구 방법 중 RNA-seq은 특정 부위의 모든 전사체를 한 번에 분석하는 bulk RNA-seq으로 시작되어, 단세포 수준 분리기술의 발전에 의해 세포 하나의 전사체 발현을 분석(Single-cell RNA-seq) 할 수 있게 되었다. 하지만 이 방법은 분석 전 조직의 세포들을 단세포로 해체해야 하며, 이 과정에서 조직에서의 위치정보를 잃어 세포 간 상호작용에 대한 단서를 잃는다. 이를 극복하기 위해 2016년, 위치별로 상이한 DNA 프로브를 이용하여 위치정보와 전사체 발현 정보를 복합적 분석하는 Spatial Transcriptomics[2]가 등장했다.

현재 이러한 분석이 가능한 플랫폼은 상업화되었다. 상업화된 플랫폼은 크게 두 가지 범주로 나뉘는데 이들은 시퀀싱을 통한 분석과 이미징을 통한 분석이다. 시퀀싱을 통한 분석은 10x genomics의 VISIUM 등이 존재하고, 이미징을 통한 분석은 Merscope, STOMICS 등이 있다.

현재 Spatial Transcriptomics 플랫폼들의 큰 한계점 두 가지는 1) '낮은 위치정보 스팟 해상도', 2) '낮은 전사체 포획률'이다.[3] 본 플랫폼은 두 번째 한계점인 낮은 전사체 포획률을 높인 고효율의 전사체 포착 방법을 고안하였다. 하이드로겔은 그물 구조를 가지고 있어 작은 분자들이 겔 내부로 침투 가능한 특징을 갖는다. 이를 이용하여 하이드로겔의 그물에 DNA를 화학적으로 결합시킨다. 결찰(Ligation) 하고 싶은 두 DNA 올리고들의 말단과 상보적인 DNA 올리고를 테이프처럼 사용하는 Linker ligation 방법을 통하여 바코드 DNA를 형성한다. 하이드로겔 그물에 붙은 채로 형성된 바코드 DNA가 UV(365nm)에 노출되면 그물로부터 절단, 확산되어 조직에 위치정보를 부여하는 플랫폼을 고안했다. 3D 구조에 바코드 DNA가 결합되어 있어 2차원 표면, 혹은 웰 구조의 표면에 결합된 것보다 많은 DNA 프로브를 한 스팟에 담을 수 있다. 또한 UV cleavable linker가 붙은 DNA 올리고를 사용하여 UV에 노출될 때 바코드 DNA가 hydrogel로부터 떨어져 확산되면 mRNA와의 반응 확률을 더욱 높여 포착 효율이 증대될 것이다.

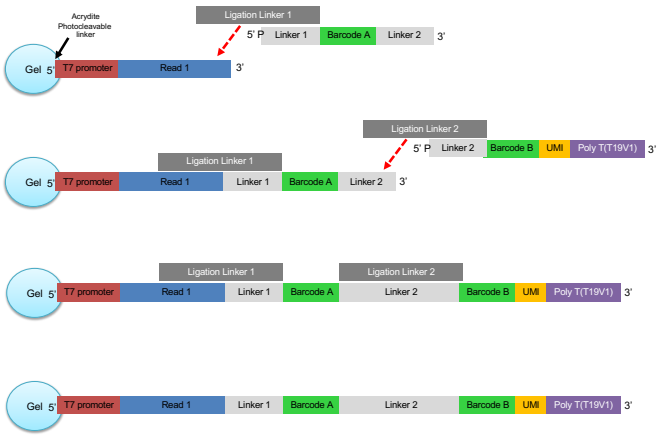


그림 1. 위치 바코드 DNA 올리고 서열 구조

2.연구 방법

100개의 마이크로웰(지름 80μm, 깊이 40μm)을 식각한 유리기판을 제작한다. 마이크로웰에는 위치 정보를 담은 바코드 DNA 형성의 기초가 되는 DNA 올리고가 공유결합된 하이드로겔을 채운다. 이를 형광으로 확인하여 하이드로겔이 마이크로웰 안에 존재함을 확인했다. 10개 채널을 가진 PDMS 미세유체칩 2가지(x, y 방향)의 채널마다 각기 다른 바코드 용액(x 방향의 채널에는 바코드 A1부터 A10을, y 방향의 채널에는 바코드 B1부터 B10을)을 흘려주어 총 100가지의 위치 바코드를 형성한다. 그림 1.은 총 5가지의 DNA 서열 구조가 사용되는 Linker ligation의 단계를 나타낸다. 하이드로겔과 공유결합이 가능한 'Acrydite' 작용기와 UV 조사에 의해 DNA 서열을 Hydrogel로부터 떨어뜨릴 수 있는 'UV Cleavavle Linker' 작용기가 부착된 DNA를 바코드 형성에 필요한 첫 번째 DNA 올리고로 사용한다. 결찰을 위하여 Barcode A와 Barcode B를 가진 DNA 올리고들은 5말단에 Phosphate화 되어있다. 최종적인 바코드 DNA의 구조는 위치 바코드, Unique Molecular Identifier, mRNA를 포착할 수 있는 polyT 등을 포함한다. Ligation linker를 열 변성으로 떼어낸 후 Cy5-polyA 올리고를 이용하여 하이드로겔 내부에서 바코드 DNA가 형성되었음을 확인한다.

3. 연구 결과

마이크로웰 100개에 하이드로겔 전구체를 넣어 굳힌 후 그 내부에서 DNA 결찰이 일어나는지 확인하기 위해 용액상에서 T4 DNA ligase를 이용하여 반응시킨 바코드 DNA와 하이드로겔 내부에서 반응시켜 형성한 바코드 DNA를 UV로 절단하여 확산 시킨 것을 Denaturing PAGE(10%)로 확인하였다.

그림 2.에서 볼 수 있듯이 Lane 7에서 보이는 용액상에서 결찰된 바코드 DNA와 같은 위치의 밴드가 하이드로겔 내부에서 결찰한 바코드 DNA인 Lane 9에서도 검출되었다. 이로써 하이드로겔 내부에서도 Linker ligation이 진행됨을 확인했다.

SU8 감광제를 사용한 포토리소그래피 방식을 이용해 채널 몰드(그림 3. (A))를 만들어 50μm 높이의 10개 채널을 가진 PDMS 미세 유체칩(그림 3. (B))을 제작했다. 하이드로겔 마이크로웰 내부에 x, y 방향의 미세 유체 채널을 통하여 바코드 DNA 올리고들을 전달 후 Linker ligation을 진행했다. 결찰을 확인하기 위하여 Cy5-polyA 올리고를 하이드로겔에

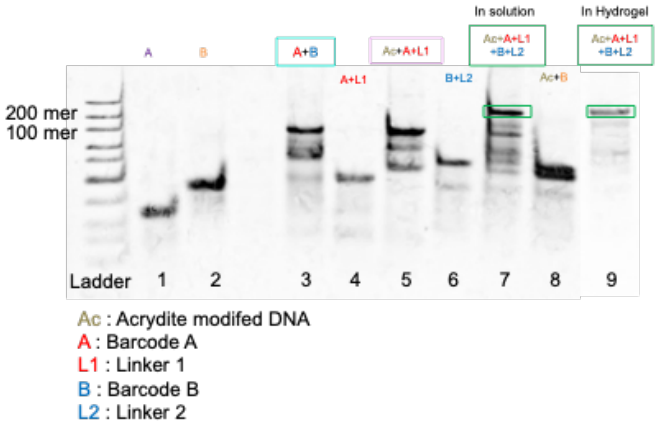


그림 2. Linker ligation에 사용된 바코드 DNA 올리고들의 PAGE 이미지

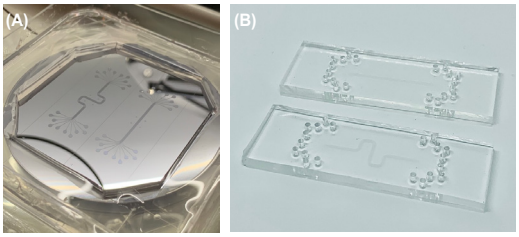


그림 3. (A) PDMS 미세 유체 칩을 위한 SU8 몰드 (B) PDMS 미세 유체칩

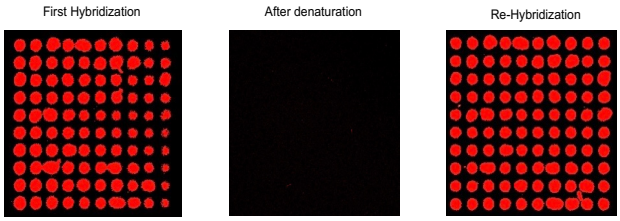


그림 4. Cy5-polyA 혼성화를 통한 바코드 형성 여부 확

매달린 바코드 DNA 프로브에 혼성화(Hybridization) 했다. 첫 번째 Cy3-polyA 혼성화 후 형광이 보이는 것을 그림 5.에서 확인할 수 있다. 이후 95℃로 heat denaturation 한 후에는 형광이 관찰되지 않는 것을 볼 수 있다. 이후 다시 Cy5-polyA 혼성화를 통해 Linker DNA 없이도 바코드 DNA가 하이드로겔에 결합된 것을 알 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2020R1A2C3010322 and NRF-2018M3A9D7079485)

5.참고 문헌

[1] Moses, Lambda, and Lior Pachter. “Museum of spatial transcriptomics.” *Nature methods* vol. 19,5 (2022): 534-546.

[2] Ståhl, Patrik L et al. “Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics.” *Science (New York, N.Y.)* vol. 353,6294 (2016): 78-82.

[3] Yue, Liangchen, et al. "A guidebook of spatial transcriptomic technologies, data resources and analysis approaches." *Computational and Structural Biotechnology Journal* (2023).

P-159

표면증강 라만산란 기반의 실크 광섬유 센서 제작 및 특성평가

육경민, 권혁주, 조용준, 변경민*

경희대학교 전자정보융합공학과

Fabrication and characterization of silk optical fiber sensor based on surface-enhanced Raman spectroscopy

Kyeong Min Yuk, Hyuk Ju Kown, Yongjun Cho, Kyung Min Byun*

Department of Electronics and Information Convergence Engineering, Kyung Hee University, Yongin 17104, Republic of Korea

*kmbyun@khu.ac.kr

Abstract

In this paper, we investigated a surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS)-based silk optical sensor. Recently, silk fibroin has been widely used due to its biocompatibility and biodegradability advantages. Development of SERS sensors based on biocompatible materials can offer a great potential in a variety of biomedical applications including in vivo monitoring. High sensitivity detection was possible based on the gold nanoparticles which were uniformly deposited on the surface of the silk fiber end through convective self-assembly. Raman signals were measured and compared to commercial silica optical fibers using 4-ABT analytes. In order to confirm the biosafety of silk optical fibers, in vitro tests were conducted using phosphoric acid-buffered saline similar to the concentration of body fluids. We evaluated the sensor performance in terms of the detection limitation, sensitivity, and linearity.

1. 연구 배경

최근 생체 내외의 진단 및 검출에 사용되는 바이오센서에 관한 많은 연구가 진행되고 있다. 따라서 우리는 생체 내 의료 모니터링에 활용이 가능한 바이오센서 개발에 초점을 두었다[1].

실크는 생체 내 염증반응이 없어 생체 적합성을 가지고 생분해성을 가진다는 이점이 있다. 표면 증강 라만 분광법(SERS)는 신호의 세기가 약한 라만 분광법의 한계를 금속 나노 구조를 통해 극복한 기술로 분석 물질의 신호를 증폭시켜 고감도 검출을 가능하게 한다.

이에 우리는 실크 피브로인 단백질을 이용하여 생체 내 삽입이 가능한 마이크로 단위의 광섬유를 제작하였고 SERS 방법을 활용하기 위해 대류 자가조립 방법(CSA)를 사용하여 금 나노입자를 실크 섬유 끝단 표면에 증착하였다. 제작된 실크 광섬유에 4-ABT 분석 물질을 사용하여 고감도 검출 및 선형성을 측정하였다. 이때 비교군으로 상용 실리카 광섬유를 사용하였다. 또한 실크 피브로인 단백질을 이용한 마이크로 단위의 광섬유는 실크 소재의 특성상 생체 적합성 및 생분해성을 가진다. 따라서 PBS 용액을 이용한 생분해성 실험에서 시간에 따른 실크 소재 광섬유의 광 투과율 및 직경변화를 측정하였다.

2. 연구 방법

본 논문에서는 누에고치에서 실크 피브로인 단백질을 사용하여 습식방사를 통해 마이크로 단위의 실크 섬유를 제작하였다. 전반사를 통한 광 투과율을 향상시킨 실크 광섬유 제작을 위해 실크 섬유에 클래딩 코팅 과정을 실시하였다.

실크 광섬유는 실크 하이드로겔로 실크 섬유를 클래딩 코팅 하여 구조 안정성 및 강도를 향상시켰다. 실크 하이드로겔은 실크 용액과 겨자무과산화효소(HRP), 과산화수소수(H_2O_2)를 이용하여 제작하였다[2]. 이렇게 제작된 실크 광섬유의 센서 특성을 비교하기 위해 비교군으로 상용 실리카 광섬유를 사용하였다.

대류 자가조립 방법을 기반으로 금 나노 입자를 증착하는 방법은 다음과 같다. 제작된 실크 광섬유를 40도 온도의 금 나노 입자 용액에 수직으로 위치시키고 일정 높이를 올리면 모세관 현상에 의해 광섬유 단면에 메니스커스 팁이 형성된다. 2시간 동안 금 나노 입자 용액을 증발시키면서 단면에 금 나노입자를 균일하게 증착시키는 공정을 진행하였다.

제작된 실크 광섬유와 상용 실리카 광섬유의 센서 특성을 조사하기 위해 4-ABT (4-Aminobenzenthiol)을 라만 프로브 물질로 사용하였다. 이때 1 M 부터 10 mM 농도까지 제작하여 각 광섬유를 4-ABT 용액에 15분간 디핑 한 후 농도별로 라만 신호를 측정 및 분석하였다. 그 결과 실크 광섬유와 상용 실리카 광섬유의 4-ABT 검출한계, 선형성 측면의 분석 결과를 확인할 수 있었다.

3. 연구 결과

그림 1은 제작된 실크 광섬유의 클래딩 코팅 전후 광학현미경을 사용한 직경 측정 결과이다. 실크 광섬유의 코어는 약 115 μm 직경으로 제작되었고, 클래딩은 약 20 μm의 두께로 코팅되어 결과적으로 클래딩 코팅 후 실크 광섬유의 직경은 약 135 μm 로 제작되었다. 이는 이후 SERS 센서의 특성 분석 진행 시 비교군으로 사용하는 상용 실리카 광섬유의 클래딩 코팅 두께를 참조하여 동일한 두께로 코팅을 진행하였다.

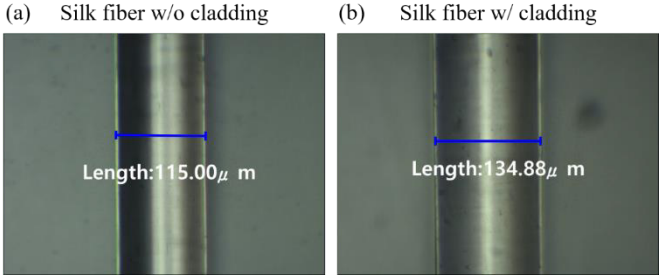


그림 1. 실크 광섬유 클래딩 코팅 전후 직경 측정

그림 2는 실크 광섬유와 상용 실리카 광섬유의 말단에 금 나노입자를 코팅한 뒤 SERS 신호를 측정한 결과이다. 4-ABT 검출 한계 농도(LOD)는 10 M로 동일하게 측정되었다. 4-ABT의 대표적인 라만피크인 1077 cm^{-1}의 신호 세기에 대한 선형 회귀 분석 결과 실크 광섬유에서의 결정계수(R^2)는 0.93으로 상용 실리카 광섬유에서의 결정계수인 0.83보다 더 높게 나와서 실크 광섬유가 우수한 선형성을 가진다는 것을 확인하였다.

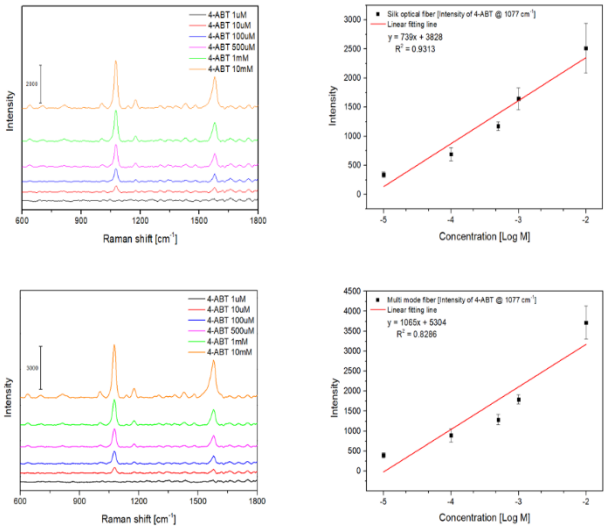


그림 2. 제작된 실크 광섬유와 상용 실리카 광섬유의 검출 한계 측정 및 선형 회귀 분석 결과

또한 제작된 실크 광섬유의 생체 적합성을 확인하기 위해 28일간 PBS용액에 디핑하였다. 클래딩 코팅을 실시하지 않은 실크 코어와 실크 코어+클래딩 코팅의 샘플을 36.5도로 설정된 핫플레이트에 24시간 디핑하여 7일의 주기로 실험을 진행하였다. 이때 각 샘플의 직경변화와 광 투과율 실험을 진행하여 비교하였다.

광 투과율 실험 방법은 633 nm 레이저에 10X 대물렌즈를 사용하였고 fiber chuck에 광섬유를 고정하여 디텍터로 들어오는 광 투과율을 측정하였다. 그 결과는 그림 3과 같다.

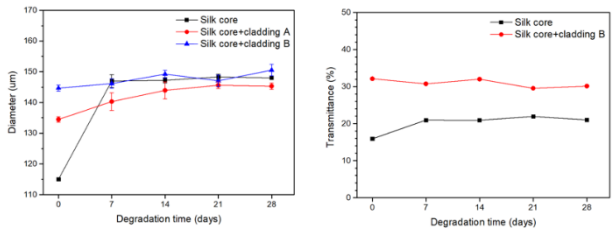


그림 3. 4주간 PBS 디핑 후 실크 코어와 실크 코어/클래딩의 직경변화 및 광 투과율 측정 결과

그림 3을 보면 실크 코어와 실크 코어/클래딩의 직경변화 및 광 투과율의 결과를 알 수 있다. 실크 코어는 디핑 후 급격한 직경변화가 나타났다. 이후 28일간 직경변화가 거의 없었다. 실크 코어/클래딩도 마찬가지로 디핑 후 직경변화가 존재하였고 28일간 큰 직경변화는 없었다. 광 투과율도 마찬가지로 디핑 후 증가하는 경향을 보여주었고 28일간 큰 변화는 보여주지 않았다. 이것은 직경변화로 인한 광 투과율의 증가라고 볼 수 있다. 결과적으로 PBS는 실크 섬유에 크게 영향을 주지 않음을 보여준다. 따라서 실크 소재가 생체내에서 안정적으로 존재한다는 것을 간접적으로 확인할 수 있었다.

본 논문에서는 실크 피브로인 단백질을 이용하여 마이크로 단위의 구조적 안정성을 가진 실크 광섬유를 제작하였고 대류 자가조립 방법을 기반으로 균일한 금 나노입자 증착을 확인하였다. 이를 통해 4-ABT 라만 프로브 물질의 검출한계 및 선형성을 기반으로 고감도 검출을 확인할 수 있었다. 또한 PBS 디핑 실험을 통해 실크 소재의 광섬유가 4주의 기간에서는 생분해성의 영향을 받지 않으므로 센서 성능 유지가 가능함을 보여주었다. 향후 실크 소재를 이용한 SERS 광학 바이오센서는 생체 내 의료 모니터링을 비롯한 의료 및 진단 분야의 다양한 분야에서 활용될 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2022R1A2C1010151)

5. 참고 문헌

[1] A. Campion and P. Kambhampati. “Surface-enhanced Raman scattering,” *Chemical society reviews*, Vol. 27, p. 241-250, 1998.

[2] D. Su, M. Yao, J. Liu, Y. Zhong, X. Chen, and Z. Shao, “Enhancing mechanical properties of silk fibroin hydrogel through restricting the growth of β-sheet domains” *ACS applied materials & interfaces*, Vol. 9, No. 20, p. 17489-17498, 2017.

P-160

페닐보론산이 포함된 고분자 코팅된 비효소적 마이크로니들 혈당 측정 센서

한재훈[1,†], 김초림[1,†], 김민지[1], 윤수빈[1], 권은정[1], 최영빈[1,2,3,4,*]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공[1]

서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소[2]

서울대학교 의과대학 의공학과[3]

서울대학교병원 혁신의료기술연구소[4]

Microneedle Sensor Coated with Composites of Phenylboronic Acid-containing Polymer for Nonenzymatic Glucose Measurement

Jae Hoon[1,†], Cho Rim Kim[1,†], Min Ji Kim[1], Soo Bin Yoon[1], Eun Jung Kwon[1] and Young Bin Choy[1,2,3,4,*]

Interdisciplinary Program in Bioengineering, College of Engineering, Seoul National University, Seoul 08826, South Korea[1]

Institute of Medical & Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul 03080, South Korea[2]

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul 03080, South Korea[3]

Innovative Medical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul 03122, South Korea[4]

jhhan320@snu.ac.kr

Abstract

Painless and continuous blood glucose monitoring is highly beneficial for managing diabetes and providing optimal medication for patients. Microneedles (MNs) have been emerged as a medical device to reach glucose in interstitial fluid (ISF) in a minimally invasive manner. Here, a microneedle (MN) sensor coated with phenylboronic acid (PBA) containing composites is developed for nonenzymatic and painless glucose monitoring. The composite consists of PBA-containing polymer and conductive nanoparticles (CNPs), which can reversibly swell according to glucose concentration. Glucose-responsive volume change of the composite was detected electrically, which can be a measure of glucose. Glucose fluctuations in interstitial fluid (ISF) were monitored via the MN sensor *in vivo*, which estimated glucose levels with acceptable accuracy compared to a glucometer in clinical use.

1. 연구 배경

당뇨는 전세계적으로 가장 흔한 만성 질병 중 하나로, 약 5억 이상의 인구가 이로 인해 고통 받고 있다 [1]. 지속적인 고혈당 상태를 방치하게 되면 심혈관 질환, 안구 질환, 신장 질환 등의 다양한 합병증을 유발할 수 있어 이를 방지하기 위해서는 잦은 혈당 모니터링이 필수적이다. 하지만, 기존의 혈당 측정 방식은 손가락을 날카로운 바늘로 찔러 채혈하는 과정이 필수적이라 침습적이고 환자들에게 고통을 유발하며, 이는 곧 환자들의 혈당 측정 횟수를 감소시키고 당뇨 관리 효율을 떨어트린다 [2].

이러한 관점에서, 연속 혈당 모니터링 (continuous glucose monitoring, CGM) 디바이스가 개발되었다. CGM 디바이스는 피부 아래의 간질액(interstitial fluid, ISF)에 존재하는 글루코스의 농도를 연속적으로 측정할 수 있어, 환자들에게서 혈당 관리에 수반되는 고통을 크게 완화시킨다. 하지만, 이러한 CGM 디바이스들 역시 약 5 mm 의 측정 전극을 피부 아래로 삽입하는 과정이 필요하며, 장시간 착용에 따른 피부 자극 등이 문제가 되기도 한다.

이에 대한 대안으로, ISF에 최소침습적인 방법으로 접근할 수 있는 마이크로니들 (microneedle, MN) 플랫폼이 최근 각광받고 있다. 마이크로니들은 피부 표피층을 뚫으면서도 고통이나 출혈 없이 진피층까지 도달할 수 있어 이곳에 존재하는 ISF 내의 글루코스 측정에 용이하다. 또한 마이크로니들의 제한된 높이 (< 1000 μm) 때문에 염증 반응이나 biofouling effect가 상대적으로 더 적다 [3]. 하지만 이렇게 제한된 면적 때문에 기존에 글루코스 센싱에 가장 널리 사용되는 글루코스 산화 효소(glucose oxidase, GOx)를 적용할 때 immobilization 과정이 필수적이며, 이 과정에서 효소의 화학적 변성이 일어나기도 한다.

이러한 효소 고유의 불안정성을 극복하기 위해, 글루코스를 비효소적으로 센싱할 수 있는 물질들이 연구되어왔다. 가장 대표적인 물질로는 전기촉매반응으로 글루코스를 센싱할 수 있는 백금이 있다. 하지만 이러한 금속 기반의 물질들은 높은 반응성 때문에 ISF 내의 다른 물질들과도 반응 가능하여 글루코스만을 선택적으로 측정하는 것에 대한 어려움이 존재하였다.

페닐보론산(phenylboronic acid, PBA)은 글루코스와 선택적으로 결합하여 boronate esters를 만드는 특성을 가지고 있는 분자로, 비효소적 글루코스 측정 연구에 있어서 이목을 끌어왔다. 특히 PBA를 하이드로젤 네트워크에

결합시키게 되면 글루코스와 반응했을 때 가역적인 팽윤 반응을 일으키게 되는데, 이러한 하이드로젤의 부피 변화를 이용해서 글루코스의 농도를 역으로 추정이 가능하다.

이에 본 연구진은 PBA가 포함된 고분자를 마이크로니들에 코팅하여 마이크로니들 글루코스 센서를 개발하였다. 특히, 코팅 과정에서 전도성 나노파티클(conductive nanoparticle, CNP)을 탑재하여 percolation 효과를 통해 글루코스 농도 변화에 따른 고분자의 부피 변화를 더욱 더 민감하게 센싱하였다 (그림 1). 마이크로니들에 코팅된 PBA의 중합 비율과 CNP의 탑재량을 *in vitro* 환경에서 최적화였고, 최적화된 마이크로니들 센서를 *in vivo* 환경에서 다음과 같이 평가하였다.

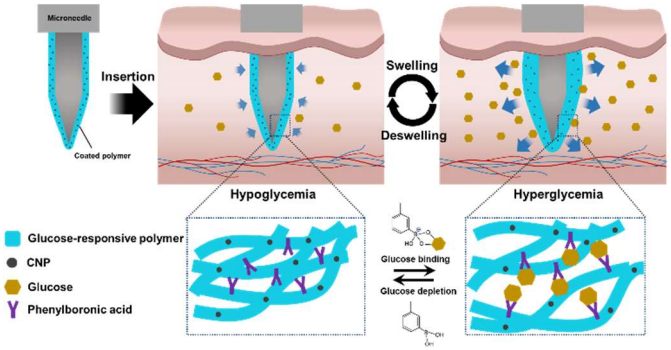


그림 1. 페닐보론산이 포함된 고분자가가 코팅된 마이크로니들 전극에서의 글루코스 반응 모식도

2. 연구 방법

마이크로니들 전극 제작을 위해 의료용 스테인리스를 레이저 가공하여 마이크로니들 형태로 제작하였다. 이후 코팅된 고분자 내의 PBA 비율과 CNP 탑재량을 변화시켜가며 마이크로니들 팁에 코팅하였다. 센서는 삼전극 시스템으로 구성되었으며 (작동전극, 상대전극, 기준전극) 각 마이크로니들 전극들은 일정한 거리를 두고 PMDS 패치 내에 삽입되었다. *In vitro* 환경을 구성하기 위해 인공 ISF 용액에 일정한 양의 글루코스를 녹인 후 아가로스 젤로 제작하였다. 이후 생체 글루코스 범위 내에서 가장 높은 민감도를 가지는 검량 곡선(calibration curve)를 획득하여 *in vivo* 내에서의 혈당 추정에 적용하였다.

In vivo 에서 본 센서의 성능을 평가하기 위하여, 건강한 쥐의 등 피부에 센서를 인가하였다(IACUC#: 21-0136-S1A0). 쥐의 혈당 변동을 일으키기 위하여 글루카곤을 피하 주사하였으며, 이렇게 유도된 혈당 변동 프로파일에서 본 센서에서 추정한 혈당값과 의료용 혈당 측정기로 측정한 혈당값을 비교하였다.

3. 연구 결과

본 센서의 *in vivo* 실험 결과, 쥐의 혈당 변동 프로파일 내에서 높은 정확도로 혈당 모니터링이 가능함을 확인하였다. 본 센서로 추정한 혈당값과 의료용 혈당 측정기로 측정한 혈당값에 대해서 Clarek error grid 분석을 시행한 결과, 모든 데이터가 zone A 와 B 에 표기되어있어 개발한 센서가 기존의 혈당 측정기를 대체할 수 있을만한 성능을 보임을 확인하였다 (그림 2). 추가로, 장시간의 마이크로니들 센서 착용 이후에도 피부 조직이 9시간 내에 회복되는 것을 조직병리학적 분석을 통하여 확인하였으며, 평가 결과 눈에 띄는 염증 반응 역시 일어나지 않았다.

따라서 본 마이크로니들 센서는 글루코스 반응성을 가지는 고분자 코팅을 통해 높은 정확도로 혈당 모니터링이 가능하였고, 또한 생체 적합하여 장시간 착용에도 염증 반응을 일으키지 않아 기존의 침습적인 혈당 측정 방식을 대체할 수 있는 효율적인 대안이 될 수 있다.

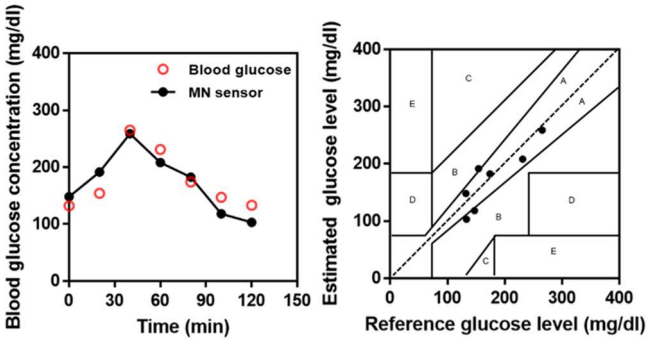


그림 2. 본 마이크로니들 센서로 추정한 혈당값과 의료용 혈당기로 측정한 혈당값 및 이를 이용해 구성한 Clarke error grid

4. Acknowledgements

본 연구는 2021년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2021R1A2B5B03001914).

5. 참고 문헌

[1] Matoori, S. (2022). Diabetes and its Complications. *ACS Pharmacology & Translational Science*, *5*(8), 513-515.
[2] Valeri, C., Pozzilli, P., & Leslie, D. (2004). Glucose control in diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *20*(S2), S1-S8.
[3] Bollella, P., Sharma, S., Cass, A. E. G., & Antiochia, R. (2019). Minimally-invasive Microneedle-based Biosensor Array for Simultaneous Lactate and Glucose Monitoring in Artificial Interstitial Fluid. *Electroanalysis*, *31*(2), 374-382.

센서 적합성에 대한 nanoring과 nanodisk 비교 연구

심상민[1], 이다솔[1*]
연세대학교 의공학부[1]

A Comparative Study of the Suitability of Nanoring and Nanodisk for Sensor

Sangmin Shim[1], Dasol Lee[1*]
[1]Department of Biomedical Engineering Yonsei University, Wonju 26493, Republic of Korea;
* dasol@yonsei.ac.kr

Abstract

We compared the use of nanoring and nanodisk as sensors, as LSPR reacts differently depending on the shape, size, and array of nanostructures and has recently attracted attention in various fields. By adjusting the refractive index of the surrounding medium, we confirmed that the nanoring, based on the MIM structure, has higher sensitivity and FOM than the nanodisk, indicating that the nanoring is more suitable for sensor applications.

Introduction

With the increasing interest in the applications of Localized Surface Plasmon Resonance (LSPR), there has been a growing interest in the various structural changes that can be made to LSPR [1]. Although nanodisks, nanoshells, and nanoantennas have proven to be sufficient for LSPR, LSPR is highly sensitive to the size of the nanostructure, and there have been studies on various variables that can be used to adjust LSPR with simple operations [2]. The nanoring is a structure created inside the nanodisk through etching and can control LSPR changes through not only its outer diameter and thickness but also its inner diameter. Compared to the nanodisk, the nanoring induces surface plasmon resonance and dipole resonance on its inner and outer surfaces, resulting in even higher electromagnetic enhancement [3].

Method

Au nanoring's optical properties were calculated using Lumerical FDTD solution. Light was carried out at non-polarized light with wavelengths ranging from 600nm to 800nm. The SiO_2 thickness responsible for the insulator layer was set to 164nm, the Au film below the insulator was set to 200nm, the outer diameter of the Au nanoring above the insulator was set to 420nm, the inner diameter was set to 210nm, the thickness was set to 40nm, and the period was set to 500nm (Figure 1). The boundary conditions for the

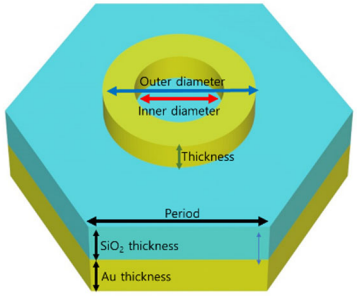


Figure 1. Schematic of nanoring MIM structure.

simulation were set as periodic in the x and y directions and PML in the z direction. The mesh size was set to 5nm. The dielectric constant of SiO_2 was based on Palik, and that of Au was based on CRC [4, 5]. Nanodisk has the same variables as nanoring, except for the inner hole To use it as a refractive index sensor, the refractive index of the surrounding medium was increased from 1.33 to 1.36.

Result and Discussion

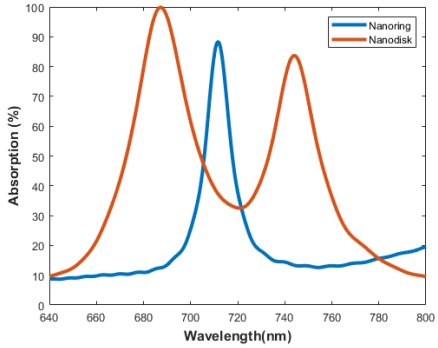


Figure 2. Absorption of nanoring and nanodisk.

The simulation results of the nanodisk and nanoring showed different results for specific wavelength ranges. The nanoring showed a single resonance peak from 640nm to 800nm, while the nanodisk had two resonance peaks. For the nanoring, the peak resonance occurred at 711.8236nm when the surrounding medium had a refractive index of 1.33, and at 716.2325nm when the refractive index was 1.38. The change in peak resonance wavelength (Δω) with respect to the refractive index was 4.4089nm. The sensitivity was 88.178, the FWHM (Full Width at Half Maximum) was 13.6273nm, and the figure of merit (FOM) was 6.4706 (Eq 1). For the nanodisk, there were two resonance peaks. When the surrounding medium had a refractive index of 1.33, the first peak resonance occurred at 687.3747nm, and the second peak resonance occurred at 691.7836nm. When the refractive index was 1.38, the first peak resonance occurred at 743.8878nm, and the second peak resonance occurred at 744.2886nm. The change in the wavelength of the first peak resonance (Δω) was the same as that of the nanoring, at 4.4089nm, while the change in the wavelength of the second peak resonance (Δω) was 0.4008nm.

The sensitivity of the first resonance was the same as that of the nanoring, at 88.178, while the sensitivity of the second resonance was 8.016. The FWHM was 32.0641nm for the first resonance and 22.0441nm for the second resonance. The resulting FOM was calculated to be 2.75 for the first resonance and 0.36 for the second resonance.

$$Sensitivity = \frac{\Delta\omega}{\Delta RI}$$

$$FOM = \frac{Sensitivity}{FWHM}$$

Eq 1. Equations for calculating sensitivity and FOM.

The difference in resonance between nanoring and nanodisk was observed in the electric field. When metal nanostructures encounter light, localized surface plasmon resonance (LSPR) occurs as electrons vibrate on the surface, and propagating surface plasmon (PSP) occurs when the vibration motion of free electrons on the metal film surface matches the incident light on the metal film [6]. In the case of nanoring, a narrower peak resonance occurs compared to nanodisk because LSPR and PSP occur at the same wavelength on the surface of the nanoring via the Au film [7]. However, nanodisk have two peak resonances as LSPR and PSP occur at different wavelengths. As a result, the FWHM of nanodisk is larger, and their FOM is relatively smaller compared to nanoring.

Conclusion

By adjusting the inner and outer diameters of the nanoring, we found a model parameter that satisfied high absorption intensity and a thin FWHM and used it to simulate the refractive index sensor of the MIM structure. Compared to the nanodisk, the nanoring showed a single peak resonance, making it a promising candidate for sensor applications.

5. Reference

[1]Sepúlveda, Borja, et al. "LSPR-based nanobiosensors." nano today 4.3 (2009): 244-251.

[2] Xu, Tianping, and Zhaoxin Geng. "Strategies to improve performances of LSPR biosensing: Structure, materials, and interface modification." Biosensors and Bioelectronics 174 (2021): 112850.

[3] Larsson, Elin M., et al. "Sensing characteristics of NIR localized surface plasmon resonances in gold nanorings for application as ultrasensitive biosensors." Nano letters 7.5 (2007): 1256-1263.

[4] Palik, Edward D., ed. Handbook of optical constants of solids. Vol. 3. Academic press, 1998.

[5] Lide, David R., ed. CRC handbook of chemistry and physics. Vol. 85. CRC press, 2004.

[6] Ali, Farhan, and Serap Aksu. "A narrow-band multi-resonant metamaterial in near-IR." Materials 13.22 (2020): 5140.

[7] Shioi, Masahiko, et al. "Tuning the interaction between propagating and localized surface plasmons for surface enhanced Raman scattering in water for biomedical and environmental applications." Applied Physics Letters 104.24 (2014): 243102.

P-162

공간적으로 제한된 유리 표면에 DNA 어레이를 합성하는 기술

신해원[1,2*] ,백다윗[1,2] ,조성윤[1,2], 천홍구[1,2]

고려대학교 정밀보건과학융합전공[1]

고려대학교 바이오의공학과[2]

In situ synthesis of DNA arrays on spatially pre-defined glass surface

Haewon Shin[1,2*], David Baek[1,2], Sung-yune Joe[1,2], Honggu Chun[1,2]

[1]Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Seoul 02841 Republic of Korea

[2] School of Biomedical Engineering, Korea University

[*]haewon@korea.ac.kr

Abstract

DNA microarrays have recently spotlighted as a tool that can be applied to a variety of fields beyond their conventional use in diagnostics, including gene assembly, data storage, and spatial transcriptomics. DNA can be chemically synthesized with high efficiency using phosphoramidite-based synthesis on solid supports with hydroxyl groups on the surface, including glass. Taking advantage of this, here we present a synthesis method of DNA arrays on spatially confined microscope glass. To fabricate DNA arrays, hydrophobic and hydrophilic silane were patterned on microscope glass based on a photolithographic process. This process results in a pre-defined synthesis area with a size of 60 μm diameters. The silane-patterned glass was then connected to a synthesizer via a flow cell to automatically supply synthesis reagent. Using this method, poly-T 25 mer array was synthesized and hybridized with a cy3-labelled complementary strand to evaluate synthesis efficiency.

1. 연구 배경

최근, DNA microarrays는 진단에 사용되던 기존의 역할을 넘어서 data 저장 매체, gene assembly, 공간 전사체학 분석을 위한 큰 올리고 라이브러리를 제공하는 도구로써 주목받고 있다. 현재까지 DNA 합성의 주요 방법은 phosphoramidite 합성법에 기반한다 [1]. Phosphoramidite 합성에서는 기존 생물학적 방향과 반대인 3′->5′ 방향으로 염기가 하나씩 붙는다. 합성에 사용되는 DNA 단량체인 phosphoramidite는 5′ 말단의 –OH가 protection group인 DMT 등으로 막혀 있어 연이은 합성이 일어나지 않는다. Protection group을 선택적으로 deprotection 하면, –OH 기가 노출되어 추가의 DNA 단량체가 붙을 수 있다 (coupling). 이후 DNA 단량체가 붙지 않은 서열은 더이상 합성이 되지 않도록 5′ 말단의 –OH 기를 capping 하여 합성 오류를 방지한다. 그 뒤, 인산기를 안정한 상태로 전환하기 위한 oxidation 과정을 거치면 한 cycle이 완성된다. 이 과정에서 중요한 것은, 선택적이고 효율적으로 protection group을 제거 (deprotection) 하여 원하는 DNA 단량체를 도입하는 것이다. Phosphoramidite 합성법을 이용해 DNA를 합성하는 방법으로 처음 제시된 것은 column 기반 DNA 합성이다. 해당 방법에서는 각 spot을 독립된 column으로 물리적으로 구분하고, 각 위치의 column에 해당 cycle에 A, G, T, C 중 원하는 DNA 단량체를 도입한다. Deprotection은 각 column에 deprotection 용액을 분주하여 chemical한 방법으로 이루어진다. Column 기반 합성의 장점은 한 column에서 합성되는 DNA의 양이 많은 것이며, 단점은 동시 합성 가능한 DNA 가지 수가 제한적이라는 것이다. 이에 따라 동시 합성 가지수를 늘리기 위해 병렬 합성인 microarray 기반 합성 기술이 제시되었다. 이의 대표적 3가지 방법으로는, 잉크젯 프린터 기반, 전기화학 기반, 광화학 기반 기술이 있다. 잉크젯 프린터 기반 DNA 합성은 잉크젯 프린터 헤드를 통해 DNA 단량체와 activator를 표면상에 분사하여 합성하는 기술이다. 이 방법은 잉크젯 프린터의 해상도에 가깝게 집적도를 높일 수 있다는 장점이 있지만, 전체 시스템이 복잡하고 각 spot 당 align이 어려워 spot의 가장자리 부분에 합성 오류가 발생하는 단점이 있다. 전기화학 기반의 DNA 합성은 각 전극에 선택적으로 전압을 가해 국소적으로 H+ 이온을 발생시켜 protection group을 제거하는 방법이다. 이는 합성 영역이 전극으로 정해져 있어 상대적으로 합성 오류가 적지만, CMOS 공정을 필요로 하므로 합성 단가가 높다는 단점이 있다. 마지막으로, 광화학 기반 기술은 각 spot에 선택적으로 UV 파장대의 빛을 조사하여 protection group을 제거하는 방법이다. 이는 deprotection에 소요되는 반응시간이 짧고, 칩 단가가 낮으며 시스템이 간단하지만, 빛의 intensity가 가장자리 영역에서 gradient를 갖고 감소하므로 합성 오류가 높다는 단점이 있다.

3가지 방법 모두 공통적으로 spot의 가장자리 영역에서 합성 오류가 발생하는 문제가 존재하는데, 합성 영역을 미리 제한하는 방법을 이용하여 미리 지정된 영역에만 DNA가 합성되게 하는 것은 합성 에러로부터 자유롭게 한다. 따라서 본 논문에서는 photolithographic 방법을 기반으로 유리를 hydrophobic, hydrophilic silane 패터닝하여 합성 영역을 미리 지정하고, poly-T 서열을 25mer 를 합성하였으며 합성 밀도와 길이를 확인하였다.

2.연구 방법

실험에 사용된 합성 기판은 포토리소그래피 기술을 기반으로 하여 다음과 같은 과정으로 패터닝되었다 (그림 1.). 유리 표면을 세척한 후 (a), 포토레지스트 (GXR 601)를 500 rpm 에서 5초, 3000 rpm에서 30초 스핀코팅 하여 핫플레이트에서 95 ℃로 90초간 soft bake 한다 (b). 포토마스크를 align 하여 UV 를 22mW· cm^{-2} 로 8초간 조사한다. 이후 110℃ 에서 90초간 post-bake 한 후 40초간 develop 하여 패턴을 형성한다 (c). 이후 oxygen 플라즈마 처리하여 톨루엔에 1% trichloro(octodecyl)silane (OTS, hydrophobic) 를 녹인 용액에 2시간 immerse 하여 hydrophobic 코팅한다 (d, e). Hydrophobic silane 코팅 이후 톨루엔으로 씻은 후 아세톤으로 잔여 포토레지스트를

제거한다 (f). 이후 95% 에탄올에 녹인 N-(3 triethoxysilylpropyl)-4-hydroxybutyramide (3TSP4HB, hydrophilic) silane 용액에 4시간 immerse 하여 코팅한 후, IPA, 에탄올 순서로 씻어 120℃ 핫플레이트에서 에서 2시간 bake 하여 진공 챔버에 보관한다 (g).

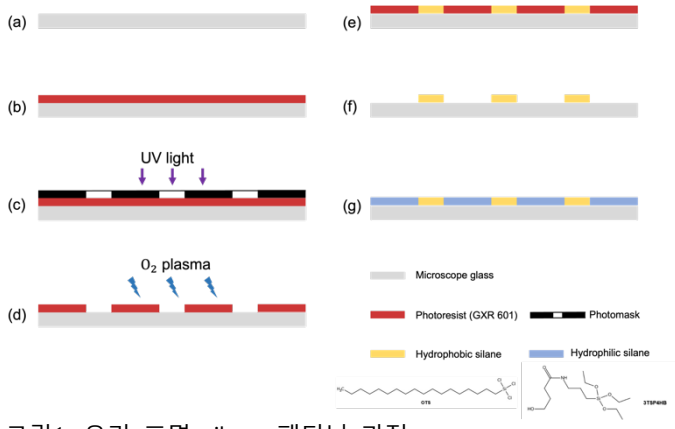


그림1. 유리 표면 silane 패터닝 과정

해당 방법으로 패터닝된 유리를 알루미늄 chuck 에 조립하여 flow cell 형태로 DNA 합성기 (Expedite 8909, Applied Biosystems)에 연결하여 합성 용액을 flow cell 로 공급하였다. 합성 용액은 coupling 을 위해 50 mM Phosphoramidite dT, 250 mM DCI 가 사용되었으며 oxidation 에는 20 mM iodine in THF/H2O/pyridine 11:2:4), deprotection 에는 0.36M dichloroacetic acid in toluene 이 사용되었다.

3. 연구 결과

DNA 합성은 전통적인 phosphoramidite 합성법을 이용하여 deprotection -> coupling -> oxidation 순서로 이루어졌으며 poly T 25mer 가 silane 패터닝 된 유리에 합성되었다. 합성 이후 말단이 Cy3로 modify 된 poly-A 20mer strand와 혼성화하여 microarray scanner (Genepix 4000B, Molecular Devices) 로 532 nm 파장대에서 스캔하여 합성 효율을 평가하였다.

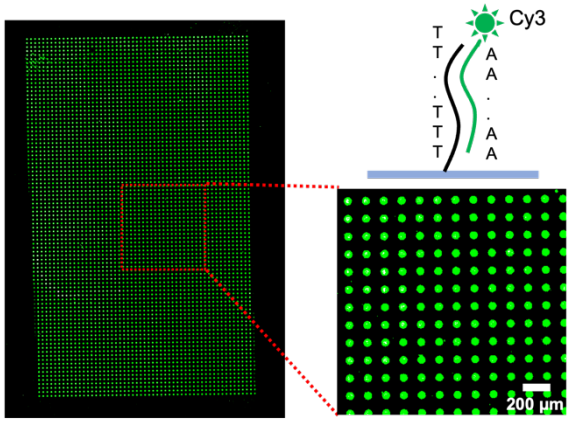


그림2. Poly-T 25mer 가 합성된 어레이의 hybridization assays

그림2.는 혼성화 이후 microarray scanner (pmt: 600) 를 이용해 스캔한 결과이다. 합성 이전 60μm 직경으로 hydrophilic silane을 처리한 영역에만 DNA가 합성된 것을 확인할 수 있다. Genepix software을 이용하여 합성된 영역의 형광 intensity를 측정한 값은 ~35,000 이며 noise인 background signal은 <50 으로 높은 signal/noise ratio를 보이는 것을 확인하였다. 이는 패터닝된 유리에 높은 밀도로 DNA가 합성된 것을 의미한다.

합성된 서열의 길이는 고정 지지체인 유리로부터 떼어내어 확인할 수 있다. 합성된 영역에 코팅된 N-(3 triethoxysilylpropyl)-4-hydroxybutyramide silane은 아민기를 포함하고 있어 염기성 용액에 의해 cleavage 되므로, ammonium hydroxide 28% 를 이용해 합성된 DNA 서열을 회수하여 ssDNA PAGE 분석을 진행하였다.

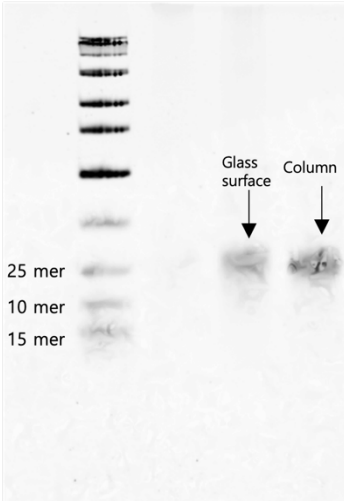


그림3. 패터닝된 유리 표면에 합성된 25mer DNA

그림3.는 전통적인 방식인 column에 합성한 DNA poly-T 25mer 합성 결과물과, 패터닝된 유리 표면에 합성한 DNA 25mer 합성 결과를 비교한 결과이다. 목표했던 길이인 25mer 에서 single band가 존재하는 것으로 보아 본 논문에서 제시한 방법으로 패터닝된 유리 표면에서 DNA가 낮은 합성 오류를 가지며 합성되었음을 확인할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2020R1A2C3010322 and NRF-2018M3A9D7079485).

5.참고 문헌

[1] Beaucage,S.L. and Caruthers,M.H. “Deoxynucleoside phosphoramidites—A new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis.” *Tetrahedron Lett*, Vol 22, p 1859–1862, 1981

P-163

광원 어레이를 이용한 디지털 마스크 DNA 어레이 합성 시스템 설계

조성윤[1,2*], 천홍구[1,2]

고려대학교 바이오의공학과[1]

고려대학교 정밀보건과학융합전공[2]

Design of a direct-write DNA array synthesis system using a digital mask technology with a light emitting array

Sung-yune Joe[1,2], Honggu Chun[1,2]

[1]School of Biomedical Engineering, Korea University, Korea

[2]Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Seoul, Republic of Korea

[*]chosy2023@korea.ac.kr

Abstract

In this study, we designed a system for direct synthesis of DNA arrays using digital mask technology. By utilizing a light emitting array instead of a photomask, we would enable rapid and straightforward DNA synthesis. To achieve this, we developed a flow cell to deliver DNA synthesis materials and to allow direct exposure to the light patterns that can be controlled by digital signals. The use of light emitting arrays, such as LED arrays and VCSELs, allowed for direct-write control of array pattern reactions without the need for complex optical systems. The developed system is expected to enable efficient synthesize of different sequences in parallel, making it useful a wide range of biotechnological applications, including gene synthesis and DNA data storage. Furthermore, due to its straightforward and direct-write approach, this system holds great promise for industrial-scale production.

1. 연구 배경

de novo DNA 합성 기술은 인공적으로 주형이 없는 임의의 서열을 합성하는 기술로, Caruthers에 의해 제시된 포스포아미다이트법(phosphoramidite method)[1]이 가장 널리 사용된다. 이 기술은 유전자 편집 기술에 비해 과정이 복잡하지 않고 주형 서열이 없어도 제작이 가능하다는 특징을 가지고 있다. 이러한 특징으로 인해 de novo DNA 합성 기술은 생명공학 발전에 큰 기여를 하였으며, 최근에는 DNA drug, DNA data storage와 같은 응용 분야가 주목받으면서 그 중요성이 더욱 강조되고 있다. 서열이 연장될 때마다 발생하는 에러가 누적되는 구조적 수율 한계로 인해, 합성할 수 있는 서열 길이가 제한적이다. 이를 해결하기 위해, 산업적 활용에서는 병렬로 de novo DNA 합성하는 것이 중요하며, Inkjet, Photolithography, CMOS chip 등을 이용해 합성 반응 영역을 제어하는 방법들이 제안되어 있다.

Photolithography를 적용한 DNA 어레이 합성의 경우, UV-A 파장의 광원을 이용해 반응성을 조절한다. 포스포아미다이트법에서 서열을 연장하기 위해 보호기(protection group)를 분리하는 탈보호(Deprotection)과정에서 광산발생제(PAG, Photoacid generator)를 이용해 pH를 조절하여 DMT(dimethoxytrityl) 보호기를 분리하거나, NPPOC (Nitrophenyl-propyloxycarbonyl)와 같은 광 불안정성 보호기를 이용한다. 포토마스크를 이용해 영역별 반응성을 조절하는 방법의 경우 마스크 정렬에 의한 오차가 발생하고, 이러한 오차는 합성물의 품질과 정확성에 영향을 미친다. 이를 해결하기 위해 DMD(Digital Micromirror Device)을 적용해 사이클 마다 마스크 정렬이 필요하지 않은 마스크리스 포토리소그래피 시스템을 이용하기도 한다.[2] 그렇지만 여전히 복잡한 광학 시스템 개발을 필요로 하기 때문에 대량 생산 인프라를 구축하기 어렵다는 한계를 가지고 있다.

μ-LEDs (Micro light-emitting diodes), VCSELs (Vertical cavity surface emitting lasers)등의 광원을 Active-Matrix TFT(Thin film transistor)로 제어함으로써, 별도의 광경로를 설계한 광학 시스템 없이 원하는 빛 패턴을 성형할 수 있다. 디지털 신호로 빛 패턴을 제어하고 이를 직접 기판에 노출하여, 서로 다른 서열을 병렬 합성하면 기존 병렬 합성시스템과 비교해 훨씬 작고 직관적인 방법으로 시스템 설계가 된다. 디지털 마스크를 사용하면 광원의 세기와 시간을 정밀하게 제어할 수 있어, DNA 합성 반응 조건을 실험하고 최적화하는 데 용이하다. 이러한 시스템은 연구자들이 쉽게 이용할 수 있어 다양한 분야에 응용 가능한 플랫폼으로 개발될 수 있다. 특히 시스템 크기를 획기적으로 줄일 수 있어 산업규모의 생산 설비로 적용되기 적합한 특성을 갖고 있다.

본 연구에서는 de novo DNA 합성 기술의 중요성을 인식하고, 디지털 마스크를 이용한 DNA 합성 시스템을 개발하기에 앞서 DNA 합성 반응물을 전달할 수 있는 챔버를 구성하고 이를 광학 시스템에 연결하여 해당 시스템의 가능성을 시험하였다.

2. 연구 방법

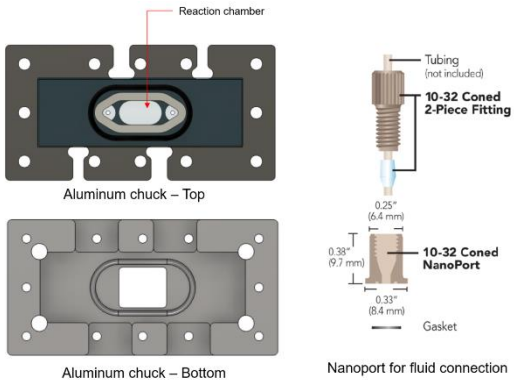


그림 1. Flow Cell Clamp와 Nanoport

- 디지털 마스크 결합 가능한 플로우 셀 클램프 설계

이전 연구에서 DNA 합성반응을 전달해줄 수 있는 플로우 셀 채널을 설계하였다. 채널은 Inlet과 Outlet 구멍을 낸 슬

라이드 글래스 상판, 채널 벽을 구성하는 PTFE 가스켓, 합성 반응을 위한 슬라이드 글래스 하판으로 구성된다. 조립과 분해가 가능한 채널 클램프 제작하여 용액이 새지 않고 반응 표면에 전달되도록 하였다. 채널 클램프는 표면을 산화처리한 알루미늄을 이용하여 빛의 반사, 산란에 의한 에러를 최소하고, 안정적으로 채널을 고정할 수 있도록 설계하였다. 채널 클램프 주변부 고정 나사를 토크 드라이버를 이용해 일정 압력으로 고정하여 별도의 접착제 없이 Nonoport를 고정할 수 있도록 하여 반복 실험에 용이하도록 하였다. SSD1306 드라이버를 구동되는 OLED 스크린이 고정될 수 있도록 하였다. 해당 OLED 모듈의 크기는 27.3×27.8mm이며, 스크린의 크기는 0.96 inch이고, 128×64의 해상도를 갖는다. (그림2)



그림 2. SSD1306

- 플로우 셀 안정성 및 합성 가능성 시험

구성한 플로우 셀 클램프의 안정성을 평가하고 DNA 합성이 가능한지 평가하기 위해 6psi 압력으로 반응 용액을 플로셀에 주입하여 안정성을 확인하고 별도의 UV LED를 이용해 빛을 조사하여 반응을 유도한 뒤, 기판 표면에 DNA가 합성되었는지 평가하였다. 합성 결과는 합성 서열에 상보적인 형광 프로브를 혼성화한 뒤 형 PMT 스캐너를 이용해 확인하였다.

3. 연구 결과

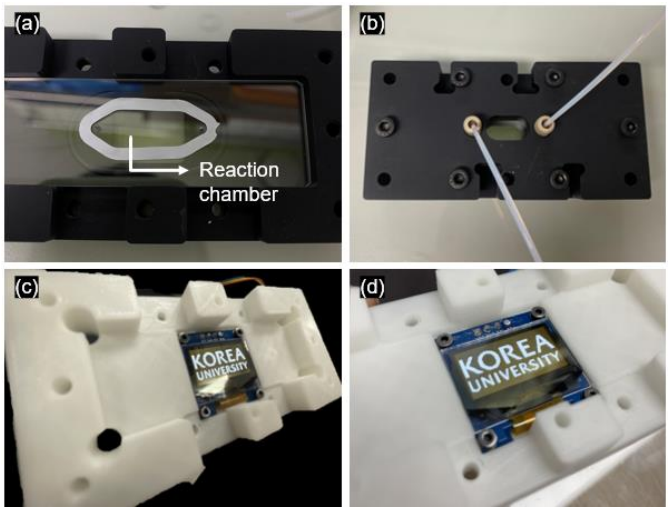


그림 3. 제작한 Flow cell clamp와 digital mask 결합 모습

그림3과 같이 Flow cell clamp를 제작하였으며, 반응 용액을 6psi의 압력으로 주입하였을 때 안정적으로 챔버 내부에 용액이 교환되는 것을 확인하였다. (그림3(a)(b)) SSD1306을 이용한 디지털 마스크를 결합하고 플로우 셀을 구성하였다. (그림3(c)(d))

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) (NRF-2020R1A2C3010322 and NRF-2018M3A9D7079485).

5.참고 문헌

[1] Beaucage, S. L., & Caruthers, M. H. (1981). Deoxynucleoside phosphoramidites--a new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis. Tetrahedron Letters, 22(20), 1859-1862, 1981

[2] Lietard, J., Leger, A., Erlich, Y., Sadowski, N., Timp, W., & Mark, P. (2021). Chemical and photochemical error rates in light-directed synthesis of complex DNA libraries. Nucleic Acids Research, 49(11), 6687-6701, 2021

신축성 전자 소자의 기반물질을 위한 형상기억 생분해성 신축성 고분자 물질

임준현[1], 한원배[1], 황석원[1,*]
고려대학교 KU-KIST 융합대학원 나노융합전공[1]

Stretchable Biodegradable Shape Memory Polymer (SMP) as a Substrate Materials for Stretchable Electronics

Jun Hyeon Lim[1], Won Bae Han[1], Suk-Won Hwang[1*]
[1]*KU-KIST Graduate School of Converging Science and Technology, Korea University, Korea*

Abstract

Stretchable electronics, which are able to retain their functionalities under stretching, has recently attracting considerable attention for their possibilities to seamless integration on the soft curved biological systems. There have been extensive efforts toward the advancement of stretchable devices, and among them, elastic substrates are the indispensable components that withstand applied strain and regulates the strain distribution, making its properties essential to the stretchable performance. Herein, we propose a novel stretchable substrate material based on a poly(L-lactide-co-ε-caprolactone), which includes biocompatibility, degradability and shape-memory features. This substrate can degrade after its useful lifetime, eliminating the need for secondary surgery when applied as implantable electronics. It also exhibits excellent shape memory performance with short response time and low operation temperature. Finally, we integrate electronic devices with the substrate, demonstrating the potential for application in implantable health cared systems.

1. 연구 배경

신축성 전자소자는 신축성을 가짐과 동시에 소자의 성능을 유지하며 생물학적 시스템에 원활하게 통합될 가능성으로 인해 상당한 관심을 받고 있다. 체내 외에서 생체 신호를 읽음으로 질병을 진단 및 치료에 사용될 수 있다.
생체 이식 소자의 경우 생체 기관과 접합할 상황에서 사람의 손을 사용한 기술이 필요하고 또한 분해되지 않는 전자소자를 제거하기 위해 2차 수술이 필요하여 그로 인해 발생하는 인체 내 손상과 2차 감염에 대한 위험이 있다.
이에 본 연구에서는 전자소자가 특정 조건에서 스스로 형태를 변형하여 체내 기관과 접합하여 생체 신호를 지켜보고 치료 및 진단에 사용할 수 있으며 목적을 완수한 뒤 완전히 분해되어 사라지는 시스템을 제시한다.

2. 연구 방법

생분해성 신축성 형상기억 전자소자를 위한 기판물질은 생분해성과 신축성을 결정짓는 요소들로 이루어진 poly(L-lactide-co-ε-caprolactone)(PLCL)과 형상기억 특성을 가지도록 하는 7-hydroxy-4-methylcoumarin (HMC)로 구성된다.(그림1a) 생분해성 신축성 형상기억 전자소자를 위한 기판물질을 위해 생분해성 단량체인 latide, caprolatione을 150℃ 에서 24시간 반응시켜 PLCL 을 합성한다. 이 후 Isophorone diisocyanate, hexamethylene diisocyanate, 1,4-Butanediol (BDO) 를 추가해 80℃ 의 N,N Dimethylformamide(DMF)에서 12시간 반응시킨다. 이 후 형상 기억 특성을 발현시키는 HMC를 넣어 60℃에서 6시간 반응시킨다.(그림1b) 합성이 종료된 용액을 미리 제작된 PDMS 기반의 부드러운 몰드에 부어 80℃에서 24시간 경화시킨다. 경화 후 몰드에서 떼어낸 고분자 필름을 원하는 레이저컷을 사용해 원하는 디자인으로 제작한다.
고분자 기판물질을 국부적으로 자외선을 조사시켜 HMC의 부분적인 결합에 의한 기계적 물성의 차이로 인해 특정 온도에서 수축이 되는 과정에서 형태의 변화가 생긴다. (그림 2)
전자소자를 제작하는 방법은 두 가지이다. (1) 별도로 마그네슘 전극을 레이저 컷을 통해 원하는 디자인으로 제작한 후 고분자 기판 위에 transfer printing 하는 방법. (2) 실리콘 웨이퍼에 노광, 식각 등의 장비를 활용한 반도체 공정을 통해 제작한 후 고분자 기판 위에 transfer printing 하는 방법.

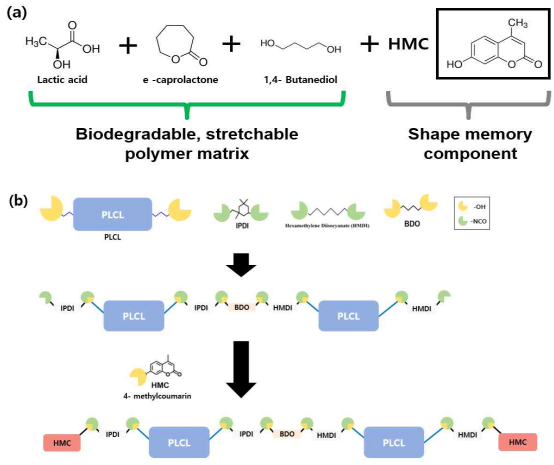


그림 1. (a) 형상기억 신축성 고분자 구성 요소 (b) 형상기억 신축성 고분자 합성 과정

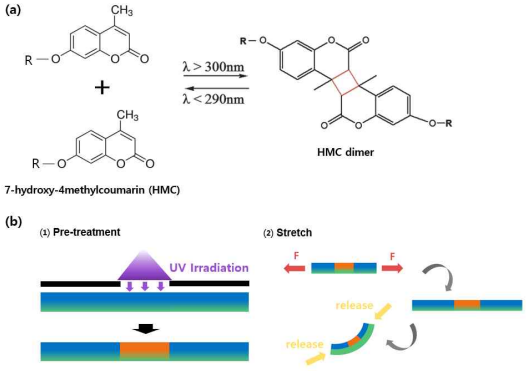


그림2. (a) 빛의 조사에 감응하는 HMC 의 거동 (B) HMC의 자외선 감응 현상을 이용한 형상 기억 기판의 원리

3. 연구 결과

본 연구를 통해 제안하는 체내 이식 전자소자는 두 가지로 구성되어 있다. (1) 손상된 신경을 감싸 무선 전력 시스템을 통해 전기 자극을 통해 치료 및 진단을 목적으로 하는 형태. (2) 방광 또는 심장 같은 신체 장기에 최적화될 수 있는 구조를 가진 형태이다(그림3). 두 전자 소자는 동일한 고분자 기판으로 제작되었으며 고분자 기판은 생분해성 단량체 물질을 기반으로 하여 자외선 감응 고분자 물질(HMC)을 제작했다. 기판 물질은 고분자 단량체들의 공중합체로 이루어져 높은 신축성을 가지며 PBS(인산완충생리식염수)(pH7)에서 안정적인 생분해적 거동을 보였다(그림4). 또한 국부적으로 조사된 자외선에 의해 화학결합수에 차이에 의한 탄성률 변화로 인해 기판물질을 신장 시킨 후 38℃의 물에서 수축이 일어날 때 형상기억 특성을 확인했다(그림5). 자외선이 조사된 부분은 그림3의 (a),(b)에서 검은색으로 표현되어 있다(그림5).

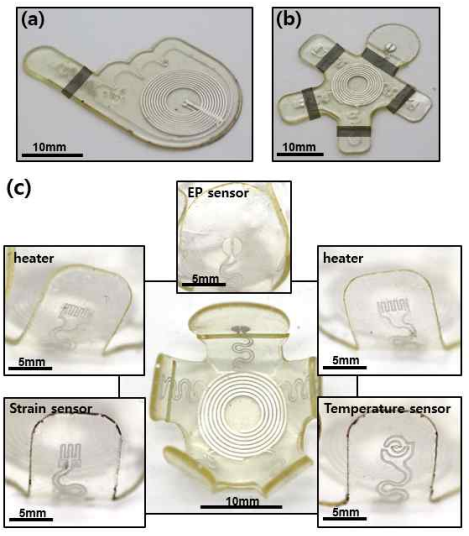


그림 3. (a) 손상된 신경을 감싸 무선 전력 시스템을 통해 전기 자극을 통해 치료 및 진단을 목적으로 하는 형태 (b) 방광 또는 심장 같은 신체 장기에 최적화될 수 있는 구조를 가진 형태 (c) (b) 형태의 기판물질에 생체 신호를 모니터링 할 수 있는 통합 시스템.

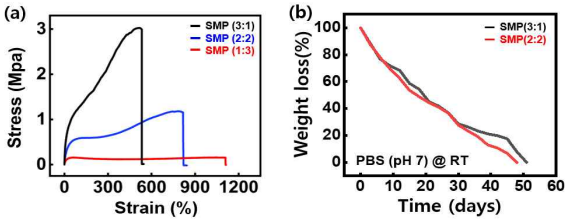


그림 4. (a) 형상기억 고분자 기판의 체인 연결 단량체 BDO와 형상기억 요소 HMC 의 비율에 따른 Stress-Strain curve. (b) 형상기억 고분자 기판의 인산 완충 생리 식염수에서의 분해 거동

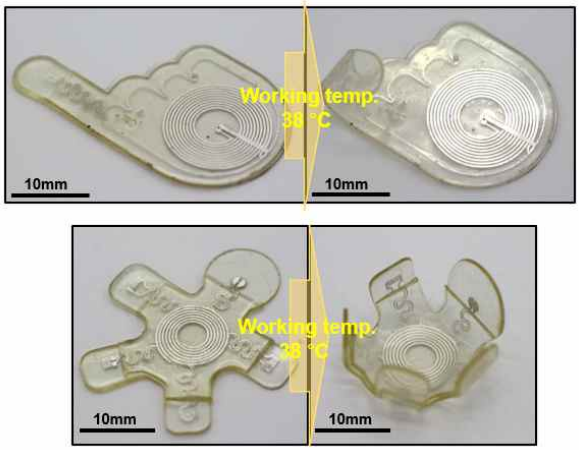


그림 5. HMC의 자외선 감응 특성에 의한 특정 조건에서의 소자의 형상기억 특성 발현

4. Acknowledgements

이 연구는 고려대학교 KU-KIST 융합대학원 프로그램의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] Yeon Sik Choi et al. "Stretchable, dynamic covalent polymers for soft, long-lived bioresorbable electronic stimulators designed to facilitate neuromuscular regeneration ." *Nature Communications*,Vol 11, No.5990, p.103-113, 2020

[2] Xiaochun Liu et al. "Photoreversible Bond-Based Shape Memory Polyurethanes with Light-Induced Self-Healing, Recyclability, and 3D Fluorescence Encryption ." *ACS Apple. Mater. Interfaces,* Vol 14. p.33829-33841, 2022

[3] Jiao Wang et al. "DSynthesis and properties of UV-curable polyester acrylate resins from biodegradable poly(L-lactide) and poly(ε-caprolactone)." *Reactive and Functional Polymers,* Vol 155, 104695, 2020

P-165

나노 다공성 박막을 이용한 전기장에 의해 가속화된 확산기반의 엑소좀 분리

서민규[1,2,*], 김기정[1,2], 천홍구[1,2]

4단계 BK21 정밀보건과학융합교육연구단[1]

고려대학교 정밀보건과학융합전공[2]

Diffusion-based exosome separation accelerated by an electric field with nanometer-scale silicon nitride membrane

Mingyu Seo[1,2,*], Gijung Kim[1,2], Honggu Chun[1,2]

[1] BK21 FOUR Institute of Precision Public Health

[2] Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University

[*] smg0022@korea.ac.kr

Abstract

Exosomes are vesicles with a diameter of 50 to 150 nm that facilitate intercellular communication by transporting genetic material such as DNA, mRNA, and proteomic/metabolomic molecules such as proteins and lipids. Due to these unique properties, exosomes have gained interest as a potential tool for drug delivery. However, conventional methods for isolating exosomes such as ultracentrifugation (UC) and ultrafiltration (UF) have limitations in maintaining the structural integrity of exosomes. To address this issue, we developed a novel technology to isolate intact exosomes in a short time using an electric field assisted diffusion-based method with a nanometer-scale silicon nitride membrane.

1. 연구 배경

엑소좀은 세포 내에서 DNA(Deoxyribo Nucleic Acid), mRNA(messenger Ribo Nucleic Acid)와 같은 유전물질과 단백질, 지질과 같은 대사체를 운반하여 세포 간의 소통에 중요한 역할을 하는 50~150 nm의 지름을 가지는 vesicle이다. 이러한 기능 때문에, 엑소좀은 약물 전달의 매체로서 주목받고 있다.

하지만, 엑소좀의 크기가 작아서 분리하기가 쉽지 않다. 따라서 엑소좀을 분리하는 다양한 연구들이 활발히 진행되고 있다. 엑소좀을 분리하는 대표적인 방법으로는, UC(ultracentrifugation), UF(ultrafiltration), Immunochemical Separation 등이 있다. UC와 UF의 경우는 분리과정에서 엑소좀에 강한 압력을 주기 때문에 엑소좀의 생물학적 특징이 변성될 수 있다. Immunochemical Separation의 경우는 분리과정에 화학 물질이 첨가되기 때문에 엑소좀의 생물학적 특징이 변성될 수 있다. 엑소좀을 약물 전달 매체로써 사용하기 위해서는 엑소좀의 생물학적 특징이 유지된 상태로 분리되어야 한다. 따라서 UC, UF, Immunochemical Separation과 같은 방법은 적절하지 않을 수 있다.[1]

이러한 한계를 극복하고자, 우리는 PC(polycarbonate) membrane을 이용한 확산기반 엑소좀 분리 방법을 개발했었다.[2] 하지만 PC membrane의 두께가 두꺼워서, 혈청으로부터 엑소좀을 분리하는 데 12시간이 걸렸다. 이러한 문제를 해결하고자, 두께가 300 nm이고 구멍이 200 nm인 나노 다공성 박막을 개발하였다. 또한, 확산 속도를 증가시키기 위해서 전기장을 활용하였다.

우리가 개발한 칩은 300 nm의 두께와 200 nm의 구멍을 가지는 silicon nitride membrane이 두 개의 챔버 사이에 있도록 구성 되어있다. 전기장을 우리의 칩에 가하여, 3mL의 휴먼세럼으로부터 40%의 엑소좀을 30분 이내로 분리하였다.

2.연구 방법

두께가 300 nm이고 구멍의 크기가 200 nm인 silicon nitride membrane이 엑소좀 분리 실험에 사용되었다. 분리에 사용된 칩은 PDMS로 만든 inlet과 outlet 챔버 사이에 silicon nitride membrane을 결합해 제작되었다. Inlet에는 human serum이 outlet에는 PBS가 주입되었다. Ag/AgCl 전극을 양쪽 챔버에 두고 전기장을 가하여, 그림 1. 과 같이 human serum으로부터 엑소좀을 30분 동안 분리했다.

이렇게 분리된 엑소좀은 nanoparticle tracking analysis (NTA), western blotting, transmission electron microscopy(TEM)에 의해 분석되었다.

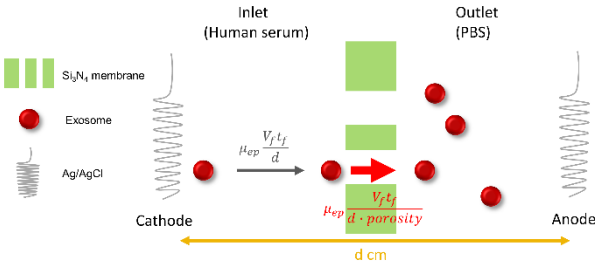


그림 1. Human serum으로부터 엑소좀 분리하는 개념

3. 연구 결과

300 nm의 두께와 200 nm의 구멍크기를 가진 silicon nitride membrane을 이용해서 만든 칩에 전기장을 가해서 엑소좀을 분리하였다. 전기장에 의해서 inlet에 있는 음전하를 띄는 입자는 outlet 챔버 쪽으로 이동하게 된다. 이때, 박막 구멍의 크기가 200 nm이기 때문에 200 nm 보다 작은 입자들만 이동하게 된다. 그림 2. 을 통해서, 3mL의 human serum에 있는 엑소좀의 40%가 30분 이내에 분리된 것을 알 수 있다.

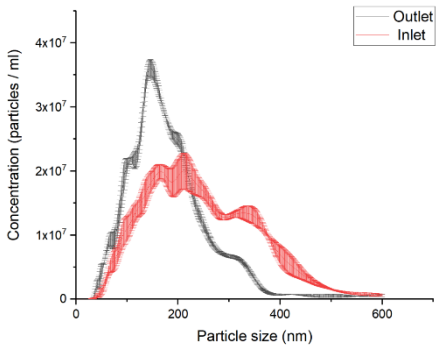


그림2. Human serum으로부터 30분 동안 분리한 엑소좀의 NTA 결과

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2020R1A2C3010322).

5.참고 문헌

[1] L. V. Michel. et al. Outer membrane vesicles as molecular biomarkers for Gram-negative sepsis: Taking advantage of nature's perfect packages. Journal of Biological Chemistry, 298, 102483, 2022.

[2] Kim, G. et al. Diffusion-Based Separation of Extracellular Vesicles by Nanoporous Membrane Chip. Biosensors, 11, 347, 2021

P-166

체내 완전 삽입 가능한 무선 인공 신경 기반 피부를 통한 신경 손상 모델의 신경 대체 효과 연구

임세린[1*], 강교원[2*], 정영미[2†], 유기준[1†]

연세대학교 공과대학 전기전자공학과[1]

한국과학기술연구원 생체재료연구센터[2]

Soft, Fully-implantable Artificial Skin Electronics for Restoration of Nerve Function

Selin Lim[1*], Kyowon Kang[2*], Youngmee Jung[2†], Ki Jun Yu[1†]

School of Electrical and Electronic Engineering, Yonsei University, Korea[1]

Center for Biomaterials, Biomedical Research Institute, Korea Institute of Science and Technology (KIST), Korea[2]

[*]selin0117@yonsei.ac.kr

[*]kyowon.kang@yonsei.ac.kr

[†]kijunyu@yonsei.ac.kr

[†]winnie97@kist.re.kr

Abstract

The advancement of technology has led to an increased interest in health, resulting in the development of various medical devices such as prosthetics and sensors. Tactile sensation plays a crucial role in providing information in daily life, and its impairment due to skin damage or aging can cause functional loss. In this study, we present a novel permanently implantable artificial skin system that can replace large-area tactile dysfunctional skin. The system consists of a pressure sensor that replaces tactile cells, a ring oscillator that converts the signal to a pulse-type electrical signal, and a pulse-type electrical signal that delivers stimulation directly to the nerve depending on the pressure. Here, we designed an artificial nerve that mimics actual human nerves by integrating a pressure sensor and a ring oscillator, and developed and optimized a system that integrates this artificial nerve with artificial skin. Additionally, we confirmed the practicality of the developed system by applying it to a rat model. This system can functionally and biologically replace damaged skin tissue and perceive a wide range of physical stimuli. It can also potentially serve as the main component of an artificial cochlear to aid in hearing disorders and help monitor musculoskeletal system disorders by measuring pressure on pelvis or knees.

1. 연구 배경

촉각은 기계 수용체 세포 및 감각 신경계에 의해 인지된다. 생물학적 촉각 감각 시스템은 기계 수용체 세포에 압력이 가해질 때 반응하여, 압력을 전기적인 바이오 신호로 바꾸는데, 이 신호는 압력의 강도에 따라 다른 주파수를 가진다. 입력된 압력이 강하면 높은 주파수의 전기 신호를, 압력이 작으면 낮은 주파수의 전기 신호를 진피층에 존재하는 기계적 수용체가 받아들인 뒤, 뉴런에 전달하여 최종적으로 뇌에 전달된다. 화상이나 노화 등의 이유로 이러한 촉각 신경이 손상되면 손상된 신경조직들이 회복되는 데에는 굉장히 오랜 시간이 걸릴 뿐만 아니라, 영구손상까지 이어질 수 있다. 이렇게 손상된 신경을 치료하기 위해 다양한 연구가 진행되었으나, 현재까지 손상 조직을 동시에 치유할 수 있는 인공 피부와 통합된 시스템은 전무하다.

이러한 손상 신경을 대체할 수 있는 인체의 신경을 모사한 시스템을 개발하기 위해 기능을 용이하게 하는 해당 신호를 받아들일 수 있는 1. 압력 센서와 센서에서 받은 결과를 값에 따른 2. 전기 신호로 변환하여 기계적 수용체에 전달할 수 있는 회로, 그리고 이 모든 바이오 센서를 자유롭게 움직이는 동물의 체내에서 구동시킬 수 있는 3. 무선 전력 시스템이 필요하다. 또한 체내에 완전히 삽입된 상태에서 오랜 기간 염증 반응 없이 작동할 수 있도록 하는 신경을 감싸 신호를 전달할 수 있는 4. 전도성의 신경 도관과 이 모든 시스템을 감싸며 손상된 피부를 대체하는 5. 인공 피부가 통합되어야 한다. 따라서 본 연구에서는 위에 제시된 각각의 부분들을 개발 및 최적화하였고 이를 통합하였다. (그림 1)

통합된 시스템의 체내 구동가능성을 확인하기 위해 창상으로 인해 신경이 손상된 쥐 모델에 가해진 압력에 따라 신경이 손상된 부위의 움직임을 확인하여 손상된 신경의 기능을 본 시스템으로 대체할 수 있는지를 확인하였다.

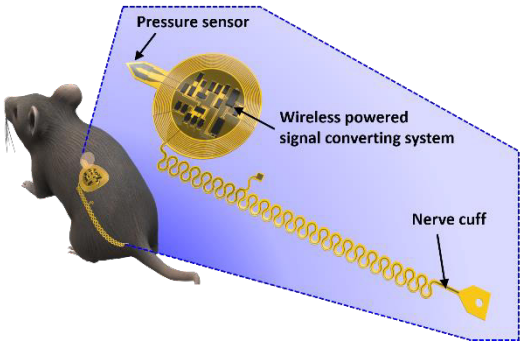


그림 1. MRI 호환용 생체 삽입형 디바이스의 개형 및 연구 개요 그림

2. 연구 방법

본 연구의 전기적 회로는 크게 2 부분으로 나눌 수 있다. 전체 회로에 전력을 전달하는 무선 전력 전달 시스템과 신경을 모사하는 링 오실레이터 회로로 나뉘는데, 이 두 회로의 입력과 출력 값을 조절 및 최적화하는 과정은 다음과 같다.

우선 외부의 1차 코일으로부터 전력을 전달 받은 체내의 2차 코일의 출력 값은 무선전력전송 회로에 의해 교류 형태를 띤다. 그러나 후단의 링 오실레이터는 직류에 의해 가동되므로 두 회로 사이에 휘트스톤 브리지 회로를 추가함으로써 교류-직류 전환이 필수적이다. 이러한 정류 작용을 거친 출력 신호는 직류 형태를 띠지만 여전히 리플 형태의 노이즈가 섞여있고, 이는 촉각을 예민하게 감지해야하는 인공 촉각 센서를 위해 제거되어야 하므로 전압 조정기 회로가 후단에 추가된다. 이러한 최적화 과정을 통해 10V의 입력 전압에 무선으로 회로에 전달된 뒤 1.2V의 출력 신호로 정류되었다. 위 회로들을 거친 전기 신호는 가장 전단의 압력 센서의 저항 변화에 따라 전압 분배기를 통해 조절되어 링 오실레이터로 전달되어 신경 도관으로 전달된다. (그림 2)

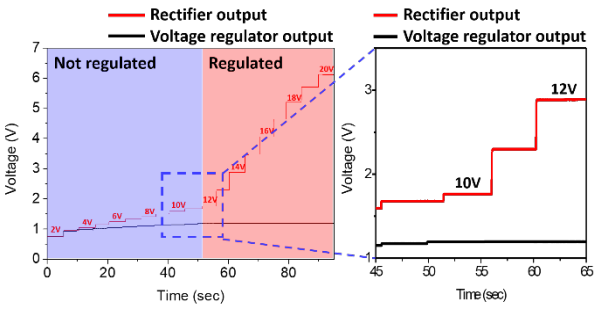


그림 2. 전압 정류기를 통해 정류된 무선 수신 전력 신호 (청색: 정류 전, 적색: 정류 후)

3. 연구 결과

본 연구에서 개발한 체내 삽입 가능한 인공 신경 시스템을 이용해, 창상으로 인해 뒷다리의 신경이 손상된 쥐 모델의 좌골 신경에 신경 도관을 감아 시스템을 체내에 삽입한 후 다양한 압력을 가했다. 높은 압력을 주었을 때와 약한 압력을 주었을 때 뒷다리가 얼마나 수축되는지 그 정도를 움직인 각도로 확인하였다. 링 오실레이터의 출력 값은 높은 압력이 주어질 경우 톱니 모양의 높은 주파수대의 신호를, 그리고 낮은 압력이 주어질 경우 같은 모양의 낮은 주파수대의 신호를 가지므로 그 출력 값 (0~58Hz)에 따라 각도를 비교하였다. 그 결과 출력 값의 주파수가 높아질수록 뒷다리가 강하게 수축되는 것을 확인하였다. (그림 3)

이러한 각도로 구동가능성은 확인하였으나, 다리의 수축 각도로는 정확한 측정이 어려우므로 근전도 검사 (Electromyography)가 함께 진행되었다. 좌골 신경에 강한 전기 자극이 주어지면 관련 근육이 더 강하게 수축되면서 근전도 신호의 주파수와 진폭이 증가한다. 이 근전도 신호를 동일한 주파수의 입력 신호와 비교한 결과, 링 오실레이터의 주파수가 높아짐에 따라 근전도가 비례하여 크게 증가하는 것을 확인하였다.

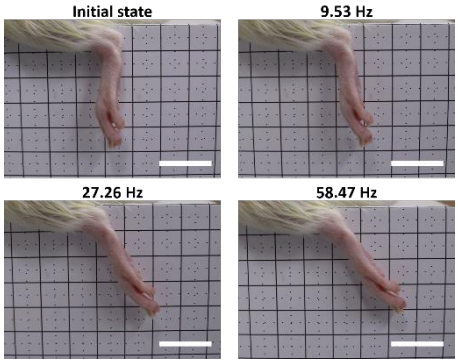


그림 3. 링 오실레이터의 출력 주파수 값에 대한 신경 손상 모델 뒷발 수축 정도

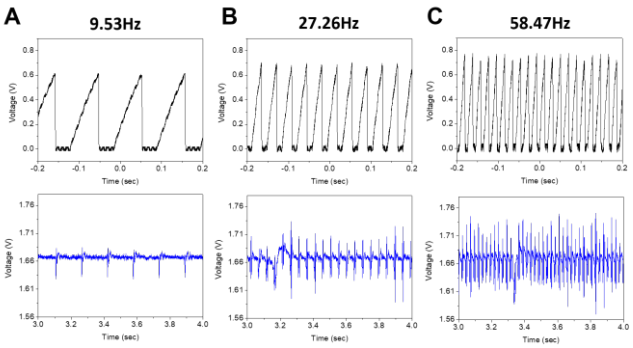


그림 4. 링 오실레이터의 출력 주파수 값에 대한 신경 손상 모델의 근전도 결과

본 연구에서 제시한 체내 삽입 가능한 인공 신경 시스템은 신경에 직접 적절한 전기 신호를 가하여, 말초 신경 손상 환자들이 외부 자극으로부터 감각 정보를 전달하는 데 사용할 수 있는 플랫폼을 제공하며, 동시에 생체 모방 인공 피부를 통해 피부 재생을 촉진하는 데 의의를 지닌다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea, KIST Institutional Program 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2019R1A2C2086085, NRF-2021R1A4A1031437, NRF-2018M3A7B4071109 and 2E31603-22-140)

5. 참고 문헌

[1] Kim, Yeongin, et al. "A bioinspired flexible organic artificial afferent nerve." Science 360.6392 (2018): 998-1003.

[2] Chou, Ho-Hsiu, et al. "A chameleon-inspired stretchable electronic skin with interactive colour changing controlled by tactile sensing." Nature communications 6.1 (2015): 8011.

All animal maintenance and in vivo experiments were conducted according to the regulations of the Institutional Animal Care and Use Committee of the Korea Institute of Science and Technology (study approval number: KIST-5088-2022-05-081).

P-167

CKD 마우스 모델에서의 DHA 결정 형성 및 세뇨관 기능 변화 장기 생체 내 이미징

최지은[1], 최민선[2], 이은영[2], 김필한[1*]

[1]한국과학기술원 의과학대학원

[2]순천향대학교 천안 병원 신장내과

Long-term in vivo imaging of tubular function and DHA crystal formation in a CKD mouse model

Jieun Choi[1], Min-Sun Choi[2], Eun Young Lee[2], and Pilhan Kim[1*]

[1]Graduate School of Medical Science and Engineering, KAIST, Daejeon, 34141, Korea

[2]Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, 31151, Korea

* pilhan.kim@kaist.ac.kr

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a common disorder with gradual loss of kidney function, and its underlying mechanism is not well understood. Longitudinal *in vivo* cellular-level imaging during CKD progression can provide valuable information to study disease mechanism. This study used two-photon kidney intravital imaging to visualize CKD in an adenine diet-induced mouse model over 30 days. The formation of 2,8-dihydroxyadenine crystals was clearly visualized and quantified, and this was found to be well correlated with CKD progression, as monitored by a standard blood test. The label-free technique of second-harmonics generation crystal imaging combined with two-photon imaging of the renal tubule may be a promising technique for *in vivo* CKD progression monitoring.

1. 연구 배경

Chronic kidney disease (CKD)는 신장 기능의 점진적인 저하로 인해 혈압, 노폐물 배설 등을 규제하는 능력이 감소하는 만성적인 질환이다. 고령 인구에서 고혈압, 심혈관 질환, 당뇨병 등 다양한 위험 요인을 가진 CKD 환자는 계속해서 증가하고 있다. 초기 네프론 손상은 신장 기능의 감소를 초래하여 말기까지 증상 없이 신장 기능의 비가역적인 손상으로 진행될 수 있다. 따라서 CKD의 조기 진단과 신속한 치료는 중요하다. 하지만 현재의 질병 메커니즘 이해가 제한되어 있어 전임상 동물 모델을 이용한 세포 수준의 상세한 분석과 발병 과정의 시간에 따른 변화 관찰이 필요하다.

Adenine diet (AD)로 유발된 CKD 마우스 모델은 인간 CKD 환자의 신장 여과 장애와 심혈관 증상을 보이는 것으로 알려져 있다 [1]. 또한, 신장에서 2,8-dihydroxy adenine (DHA) 결정이 형성되는 것은 AD 유도 CKD 마우스 모델과 인간 환자 모두에서 관찰되었다 [2]. 본 연구에서는 AD로 유도된 CKD 마우스 모델에서 30일간의 반복 생체 내 2광자 신장 영상 촬영을 성공적으로 수행하였다. 특히, 라벨링 없이 second harmonic generation (SHG) 신호와 자가형광 신호를 통해 DHA 결정 형성과 세뇨관의 형태학적 변화를 생체 내에서 이미징할 수 있었다. 또한, 이 이미징 결과는 blood urea nitrogen (BUN) 및 cystatin C와 높은 상관관계를 보였다.

2.연구 방법

생체 내 신장을 시각화하기 위해 920nm fs 펄스 레이저를 사용하는 2광자 현미경을 사용했다. 이 때, 형광 신호와 SHG 신호를 검출하기 위해 photomultiplier가 사용되었다. 마취 후 마우스의 좌측 부위을 절개하여 신장의 생체 내 영상을 촬영하였다. CKD를 유도하기 위해 7주령의 C57BL/6N 수컷 마우스에 0.2% 아데닌 식이를 제공하였고, 대조군에는 normal diet (ND)를 제공했다. 0일, 10일, 20일, 30일째에는 생체 내 신장 영상과 BUN 및 시스타틴 C 혈중 농도를 측정하여 기능을 모니터링하고, ImageJ 프로그램을 사용하여 각 임의 픽셀의 강도를 자동으로 정량화했다 [3]. 모든 동물 실험은 실험동물 관리 및 사용에 관한 표준 지침을 준수하여 수행되었으며, 한국과학기술원 기관 동물실험윤리위원회 (KAIST IACUC, 승인번호 KA-2021-058)의 승인을 받았다.

3. 연구 결과

그림 1(a-b)에서 볼 수 있듯이, 920nm fs-pulsed 레이저는 AD로 유도된 CKD 마우스의 냉동 신장 절편에서 광학 현미경으로 확인된 2,8-DHA 결정에서 강력한 SHG 신호를 생성했다 [4-5]. 이 후, 정상식이 마우스와 아데닌 유도 CKD

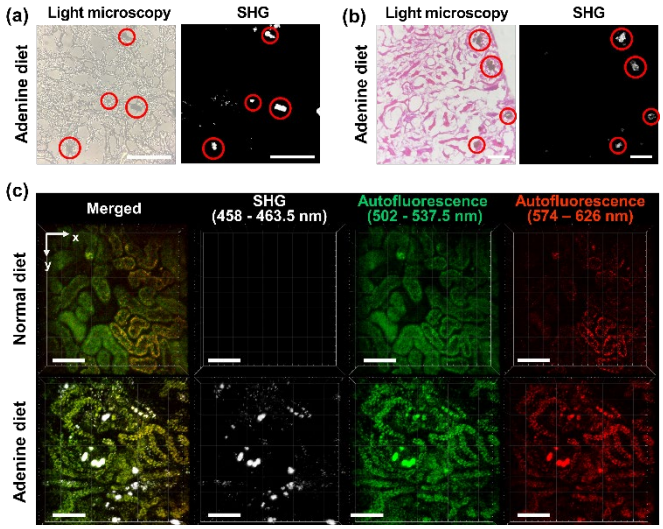


그림 1. 정상 식이 마우스와 아데닌 식이 유도 CKD 마우스의 신장의 조직학적 및 생체 내 TPM 이미지. (a) 에오신 염색 전, (b) 후의 동결절편 신장 절편 광학 현미경 및 2광자 현미경 비교 이미지. (c) 대표적인 생체 내 TPM 3D 이미지. Scale bar; 100 μm.

마우스 신장을 표지 없이 SHG 신호와 자가 형광을 통해 2광자 z-스택 이미지를 획득하여 3차원으로 재구성하였다 (그림 1c). 생체 내 아데닌 유도 CKD 마우스의 신장에서는 2,8-DHA 결정에서 강한 SHG 신호가 관찰되었다. 이에 반해 대조군인 정상 식이 마우스의 신장에서는 SHG 신호가 검출되지 않았으며, 자가 형광 신호는 신장 세뇨관에 부드럽고 균일하게 분포되어 있었다. 아데닌으로 유도된 만성콩팥병 마우스에서는 신장 세뇨관의 자가 형광 신호가 염증성 리소좀의 증가과 미토콘드리아 대사가 손상으로 파편화된 것을 확인할 수 있었다 [6].

이후, 본 연구에서는 AD로 30일동안 마우스에 CKD를 유도하며 생체 내 2광자 세포 수준 신장 영상화와 혈액 검사를 반복적으로 실시했다. 그림 2(a)와 같이 CKD 진행에 따라 2,8-DHA 크리스탈 형성에 의한 SHG 신호와 자가 형광으로 시각화 된 세뇨관의 구조적 변화가 명확하게 시각화 되었다. CKD 마우스의 신장 SHG 영상에서 모든 신장 부위의 2,8-DHA 결정 침착이 30일까지 점진적으로 증가하는 것으로 나타났다. DHA 결정의 광학 신호가 실제로 2광자 SHG 공정에 의해 생성되었는지 확인하기 위해 920nm fs 펄스 레이저의 평균 광 세기를 변경하면서 결정의 광학 강도를 측정 해 보았다 (그림 2b). DHA 결정의 임의 픽셀 포인트 신호의 세기는 레이저 출력의 제곱에 선형적으로 의존하여 그 신호가 SHG에 의해 생성되었음을 확인 하였다.

생체 내 반복 이미징을 한 마우스에서 혈액 샘플을 채취하여 신장 기능을 반영하는 시스타틴 C와 BUN 수치를 비교 해 보았다. ND 그룹의 혈액 검사 수치는 시간이 지나도 거의 변화 없이 정상 수준으로 안정적으로 유지된 반면, AD로 유발된 CKD 그룹은 20일까지 지속적이고 유의미한 증가를 보이다가 30일까지 비슷한 수준을 유지했다. 혈액 검사 결과는 3차원 이미지를 통해 정량화한 크리스탈 부피와 세뇨관 면적 데이터와 피어슨 상관 계수를 사용하여 비교하였다 (그림 2c). 혈액 검사 결과와 결정 부피 비율의 피어슨 상관 계수는 시스타틴 C와 BUN 수치에 대해 각각 0.95와 0.76이었다. 3D 렌더링된 SHG 이미지에서 계산된 크리스탈 부피 비율은 혈액 검사, 특히 시스타틴 C 수치와 강한 양의 상관관계를 보였다. 흥미롭게도 자가 형광 신호로부터 계산된 관 면적 비율은 명확한 음의 상관관계를 보였다. 이러한 결과를 종합해 볼 때, SHG와 자가형광 신호를 이용한 라벨 없는 2광자 이미징은 생체 내 신장 기능을 모니터링하는 데 잠재적으로 활용될 수 있음을 시사한다.

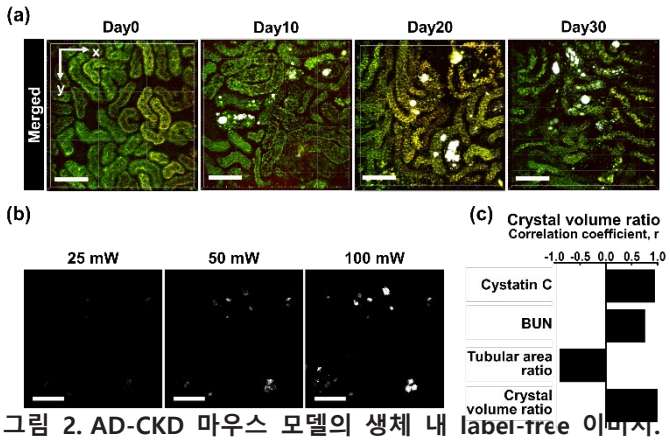


그림 2. AD-CKD 마우스 모델의 생체 내 label-free 이미지. (a) 0일부터 30일까지의 3차원 대표 이미지. 자가 형광; 녹색 및 빨간색, SHG 신호; 흰색. (b) 신장 표면에서 920nm fs 펄스 레이저 출력을 변화에 따른 SHG 신호. (c) 크리스탈 부피와 시스타틴 C, BUN 및 세뇨관 면적 비율의 피어슨 상관 계수. Scale bar; 100 μm.

요약하자면, 라벨링 없이 SHG 신호와 자가 형광 신호를 이용한 TPM 이미징의 잠재력은 생체 내 신장 질환 발생을 모니터링하는 새로운 방법이다. AD로 유도된 CKD 마우스 모델의 시간에 따른 생체 내 이미징은 크리스탈의 축적과 세뇨관 파편화가 증가된 신장의 병리학적 변화를 성공적으로 시각화 했다. 크리스탈의 증가와 세뇨관 기능 저하의 정도를 3D 렌더링 이미지로 정량화 할 수 있었으며, 신장 기능에 대한 표준 임상 혈액 검사로 모니터링 되는 질병 진행 정도와 높은 상관관계를 보였다. 또한, 확립된 2광자 이미징 기술을 형질전환 마우스와 함께 사용하여 신장 질환이 진행되는 동안 특정 유형의 세포에서 세포 수준의 변화를 모니터링할 수 있었다. 라벨이 필요 없는 이 광학 이미징 기법은 CKD가 진행되는 동안 병리학적 메커니즘을 더 잘 이해하는 데 기여할 수 있으며, 궁극적으로 신장 질환 진단 및 관리의 발전으로 이어질 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF)의 Basic Research Program의 지원을 받아 수행하였음. (2020R1A2C3005694, 2020R1A2C2003438)

5.참고 문헌

[1] Diwan, V., L. Brown, and G.C. Gobe, “Adenine-induced chronic kidney disease in rats.” *Nephrology (Carlton)*. 23(1): p. 5-11, 2018

[2] Ali, B.H., et al., “New model for adenine-induced chronic renal failure in mice, and the effect of gum acacia treatment thereon: comparison with rats.” *J Pharmacol Toxicol Methods*. 68(3): p. 384-93, 2013

[3] Chen, Y., Q. Yu, and C.B. Xu, “A convenient method for quantifying collagen fibers in atherosclerotic lesions by ImageJ software.” *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 10(10): p. 14904-14910, 2017

[4] Padayatti, P., et al., “Imaging of protein crystals with two-photon microscopy.” *Biochemistry*. 51(8): p. 1625-37, 2012

[5] Klinkhammer, B. M., et al., “Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Injury in 2,8-Dihydroxyadenine Nephropathy.” *J Am Soc Nephrol*. 31: p. 799-816, 2020

[6] Bugarski, M., et al., “Multiphoton imaging reveals axial differences in metabolic autofluorescence signals along the kidney proximal tubule.” *Am J Physiol Renal Physiol*. 315(6): p. F1613-F1625, 2018

P-168

비접촉 근적외선 분광법을 이용한 손목 혈관 이미징

김동천[1,2*], 최은정[1,2], 고은선[1,2], 이승현[2,†], 김법민[1,2,†]

고려대학교 바이오의공학과[1]

고려대학교 BK21 정밀보건과학융합교육연구단[2]

Wrist vascular imaging using non-contact near-infrared spectroscopy

Dong cheon Kim[1,2*], Eun-Jeong Choi[1,2], Eun-Sun Ko[1,2], Seung Hyun Lee[2,†], and Beop-min Kim[1,2,†]

[1]*Department of Bioengineering, College of Health Science, Korea University, Seoul, 02841, Republic of Korea*

[2]*Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Seoul, 02841, Republic of Korea*

[*]dckim99@korea.ac.kr

Abstract

Monitoring method for chronic wounds include physical measurement and visual inspection. Physical measurement can reduce healing effects due to infection by contact. Visual inspection has limitations in its dependence on the experience of specialists. Non-contact near-infrared spectroscopy (NIRS) can be addressing this issue and enable the diagnosis of conditions such as open wounds, diabetic foot ulcers, decubitus ulcers, venous ulcers, and burns. We aim to assess ability of NIRS to affectively measure tissue oxygenation by non-invasive technique for the future diagnosis of chronic wounds in the medical space. In this study, we propose a method to acquire an image using a narrow bandpass filter and a ring light made with a specific wavelength emitting LED, which could potentially improve the accuracy and reliability of non-contact NIRS for diagnosing chronic wounds.

1. 연구 배경

현재 임상 상황에서 상처 평가의 대부분은 의사와 임상 직원의 육안 평가에 의존한다. 현재 상처의 치료 및 진단을 위한 모니터링 방식은 상처 크기 및 깊이의 물리적 측정과 함께 상처 부위의 변화를 육안으로 검사하는 것이다. 물리적 측정은 상처의 가장 정확한 상태를 확인할 수 있지만, 접촉에 의한 감염으로 치유 효과를 감소시킬 수 있다 [1]. 육안으로의 검사는 주관적으로의 변형과 전문의의 경험에 대한 의존성에 대한 한계가 존재한다. 특히, 화상 진단의 경우 화상 상처에 대한 깊이를 중요한 요소로 판단하고 있지만, 육안으로 검사하기에는 숙련된 화상 전문의에게도 복잡하고 어려운 작업이다 [2].

최근 비접촉식 이미징 기술은 신체와 물리적인 접촉 없지 생리 신호를 측정하는 방법으로 주목받고 있다. 또한 상처 부위와 그 주변에 보다 객관적이고 구체적인 평가를 제공할 수 있다. 대표적인 비접촉식 이미징 기술은 다중 스펙트럼 이미징 (Multispectral imaging, MSI) 및 레이저 도플러 이미징 (Laser Doppler imaging, LDI)가 있다. 이러한 기술들은 고가의 장비를 사용해야 하며 공간적 제약을 가지고 있다. 또한 측정 대상에 따른 측정 강도의 차이 또는 측정 대상과의 거리나 각도 등에 의해서 측정 결과가 다르게 표현될 수 있다는 한계점이 있다.

근적외선 분광법 (Near-infrared spectroscopy, NIRS)은 비침습적인 기술로 조직의 혈역학적 변화를 구별하는데 있어 유용하다. MSI 및 LDI에 비해 NIRS는 상대적으로 안전하며, 저렴하고, 휴대성이 좋다. 또한 상처의 깊은 부분 데이터를 측정할 수 있다는 점을 통해 만성 상처 진단 및 모니터링에 있어 강점을 가진다.

본 논문에서는 손목에 위치하는 혈관 이미징을 통해 비접촉 방식의 NIRS 이미징 기술의 임상적용 가능성을 확인하였다. 광원은 산화, 탈산화 헤모글로빈을 계산하기 위해 두 개의 파장 (760nm, 850nm)만을 사용하였으며, 광 검출기로는 흑백 카메라를 사용하였다.

2.연구 방법

이 연구에서는 W-VIEW GEMINI Image Splitting Optics A12801-01 (HAMAMATSU, Japan)을 사용하여 비접촉 NIRS 이미지를 획득하였다. 그림 1은 GEMINI를 통한 이미지 처리 순서를 보여주고 있다. 카메라 렌즈를 통해 들어온 이미지는Mask에 의해 1024X640 크기로 만들어진다. 만들어진 이미지는 Dichroic Mirror (DI02-785-R25x35, Semrock)를 통해 800nm를 기준으로 분리된 뒤 bandpass Filter (FILTER BP 765nm x 10nm OD4 25MM, FILTER BP 830nm x 10nm OD4 25M, Edmund)를 통해 두 개의 파장 (760nm, 850nm)으로 필터링 된다. 최종적으로 얻어지는 이미지는 두 파장의 이미지가 각각 좌/우측에 위치하여 하나의 이미지로 나타나게 된다. 카메라는 FLIR사의 흑백 USB 3.0카메라 (FL3-U3-13Y3M-C)를 사용하였고, 촬영된 이미지의 픽셀 데이터는 MatLab (MathWorks, Natick, MA)을 이용하여 분석하였다.

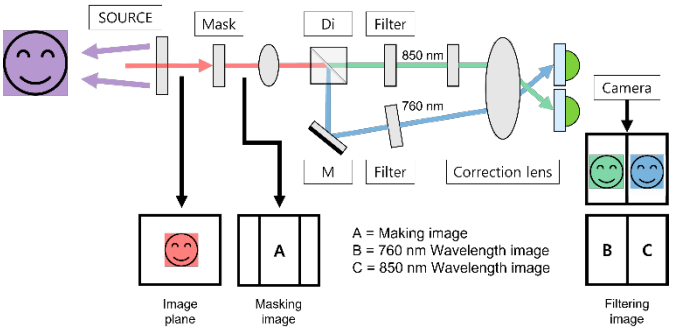


그림 1. W-VIEW GEMINI의 이미지 처리 모식도

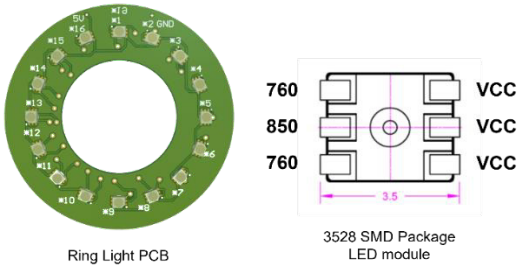


그림 2. Ring light PCB 및 LED Module

조사되는 빛은 촬영하고자 하는 부위에 골고루 조사되어야 하며, 각 파장의 세기가 비슷해야 한다. 이 점을 고려하여 광원의 모양은 원형 모양으로 제작하였다. LED는 두 파장(760nm, 850nm)만을 발광하는 3528 SMD Package LED Module커스텀 제작하였다 (그림 2).

혈관 영상 및 혈류 변화 측정을 위해 커프(cuff)로 상완동맥을 압박한 후 압력을 낮추면서 수축기와 이완기의 손목 혈관을 측정하였으며, 혈관을 이미징하기 위한 파라미터는 산화 및 탈산화 헤모글로빈의 농도 변화를 이용하였다. 데이터 측정은 5초의 pre-rest, 15초의 task (커프 압박), 5초의 post-rest 순서대로 진행되었다. 초당 20fps의 속도로 이미지를 획득하였으며, 총 500장의 이미지를 얻었다.

3. 연구 결과

그림 3. (a)는 카메라로 측정된 각 파장의 이미지를 보여주고 있다. NIRS 이미징을 위해 이미지에서 혈관이 위치하는 곳과 혈관이 위치하지 않는 곳의 픽셀 데이터를 추출하여 분석하였다. 그림 3. (b), (c)는 각각 혈관 위치에서의 데이터 변화와 혈관이 아닌 위치에서의 데이터 변화를 보여준다. 두 위치에서의 데이터 모두 압박이 시작함과 동시에 헤모글로빈의 농도가 증가하고 압박이 종료된 후 원상태로 돌아오는 것을 보여주며, 혈관 위치의 픽셀에서의 데이터 변화가 혈관 위치가 아닌 픽셀에서 보다 더 뚜렷하게 나타나는 차이점을 확인하였다.

비접촉 NIRS 혈관 이미징을 위해 그림 3. (a)에서 혈관이 위치한 곳의 픽셀 데이터를 시드 (seed)로 지정하여 모든 픽셀의 데이터와 시드 기반 상관관계 분석 (seed-based correlation analysis)을 수행하였다. 상관관계분석을 통해 얻은 R value의 값으로 2D map을 만들었다. 상관관계분석은 산화, 탈산화 및 전체 헤모글로빈에 대하여 각각 진행하였다.

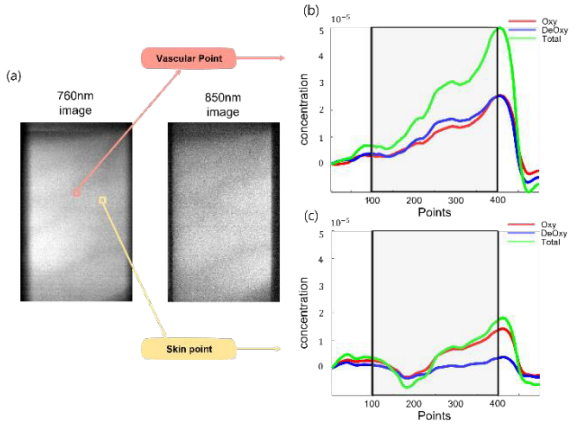


그림 3. 각 파장 이미지 및 Cuff test 결과; (a) 각 파장 별 카메라 이미지, (b) 혈관 위치의 헤모글로빈 농도 변화, (c) 피부 위치의 헤모글로빈 농도 변화

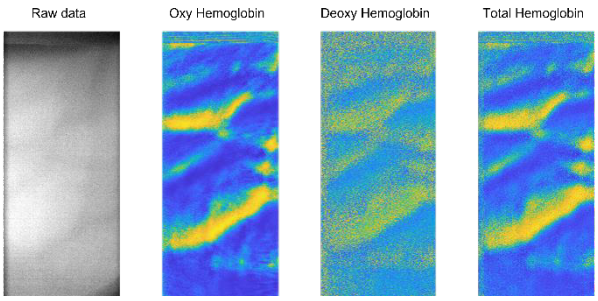


그림 4. 상관관계분석을 통한 혈관 이미징 결과

그림 4에서는 카메라에서 얻은 이미지와 상관관계분석을 통해 얻어진 이미지들을 보여주고 있다. 해상도가 낮은 Raw-data의 이미지에서 뚜렷하게 보이지 않는 혈관의 형상이 산화, 탈산화 및 전체 헤모글로빈에서 표현되는 것을 확인하였다.

본 실험에서는 두 가지 파장 (760mn, 850nm)을 동시에 조사하여 두 파장의 이미지를 하나의 이미지로 획득하고 있는데, 이 경우 850nm 파장의 빛의 세기(intensity)가 760nm 파장의 빛의 세기보다 작게 나오는 것을 확인하였다. 이러한 이유로 그림 4에서 탈산화 헤모글로빈 이미지의 해상도가 다른 이미지에 비해 낮은 것을 확인할 수 있다.

본 논문에서는 비접촉식NIRS 이미징 기법을 이용하여 손목 혈관 이미징을 수행하였다. 그 결과, 산화 및 탈산화 헤모글로빈의 변화를 파라미터로 이용했을 때 비접촉 상태에서 혈관 이미징이 가능한 것을 확인하였다. 현재 시스템에서는 두 가지 파장의 광원을 동시에 조사함으로 인해 두 파장이 서로 영향을 미쳐 850nm 데이터의 해상도가 낮아지는 현상이 발생했다. 따라서 각 파장을 순차적으로 조사함으로써 각 파장 이미지의 해상도를 향상시키고자 한다. 또한 유효한 빛의 침투 깊이에 대한 연구는 추가적으로 진행할 계획이다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단 기초연구사업 (NRF-2022R1I1A1A01063958) 및 정부(과학기술정보통신부,산업통상자원부,보건복지부,식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (KMDF-RS-2022-00140478).

5.참고 문헌

[1] Javachandran, Maanasa, et al. "Critical review of noninvasive optical technologies for wound imaging." Advances in wound care 5.8 (2016): 349-359.

[2] Kim, Yoo Hwan, et al. "Clinical Application of Functional Near-Infrared Spectroscopy for Burn Assessment." Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 11: 453.

P-169

1-Watt 반도체 레이저를 이용한 레이저 플라즈마의 생성

박기현[1], 안진수[1], 이지호[1], 김규범[1], 정순철[1], 김형식[2]*

[1]건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 바이오메디컬공학과

[2]건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 메카트로닉스공학과

Generation of laser plasma using a 1-Watt semiconductor laser

Ki-Hyeon Park[1], Jinsu An[1], Ji-Ho Lee[1], Kyu-Beom Kim[1], Soon-Cheol Chung[1], Hyung-Sik Kim[2]*

[1]Department of Biomedical Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk Universit, Chungju, South Korea

[2]Department of Mechatronics Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, Chungju, South Korea

*hskim98@kku.ac.kr

Abstract

In this study, we developed laser plasma using 1-Watt powered pulsed semiconductor laser and discovered the conditions of laser plasma generation. The experiment of this study has been done by focusing the pulsed laser using the F-theta lens of 100 mm and 250 mm focal length and generating a laser plasma. By adjusting the Repetition Rate, Diode Current and Pulse Width of the pulsed laser, we observed three aspects of the laser plasma and discovered the plasma generation range. The first aspect is a visible plasma in mid-air without particular condition and we named it as S-Plasma. Second, a plasma only visible when an object contacts the focused spot and we named it as C-Plasma. The last aspect is when the plasma doesn't appear. At 100 mm focal length and Repetition Rate 5 Hz condition, we observed S-Plasma and C-Plasma has the widest plasma generation range and the range narrows as the Repetition Rate increases. At 250 mm focal length condition, we only observed C-Plasma and the plasma generation range narrows as the Repetition Rate increases. In addition, we observed a much higher energy requires to generate laser plasma for longer focal length of the F-Theta lens.

1. 연구 배경

홀로그램, 가상현실(Virtual Reality) 그리고 증강현실(Augmented Reality) 기술들은 여러 미디어 분야에서 발빠르게 발전하고 있다. 이 기술들과 사용자와의 상호작용에 관한 연구도 진행되는 가운데, 기존의 시청각적 상호작용을 넘어 촉감을 더하는 다감각 인터페이스들이 연구되고있다. 사용자에게 촉감을 제시하기 위해 촉감 재현 기술을 사용하는데 원거리에서도 촉감을 전달하기위해 비접촉식 촉감 디스플레이 기술들이 개발되고 있다. 비접촉식 촉감 디스플레이 기술의 예시론 초음파 초점식 디스플레이와 공기 분사식 디스플레이가 존재한다 [1]. 하지만 이 기술들은 공통적으로 정확한 촉감 구현이 어렵다. 거리에 따른 촉감의 편차가 존재하고 자극의 정밀함이 떨어지기 때문이다. 이런 한계를 극복하기 위해 더욱 정밀한 촉감 제시 기술들이 연구되고 있고 그 기술 중 하나로 레이저를 이용한 촉감 제시 방법이 있다.

레이저를 이용한 촉감 제시 방법 중엔 열탄성 효과를 이용한 촉감 제시 방법과 레이저 유도 플라즈마를 이용한 방법이 있다 [1]. 열탄성 효과를 이용한 방법은 박막에 레이저를 조사하여 열에 의해 순간적으로 팽창과 해소를 반복해 자극을 유발하는 방법이다.

레이저 유도 플라즈마를 이용한 촉감 제시 방법은 공중에 플라즈마를 생성하고, 플라즈마를 통해 발생하는 충격파의 압력과 전기 자극을 통해 촉감을 전달받는 방법이다. 해당 방법은 장치와 직접적으로 접촉하지 않는 비접촉 촉감 제시 방법이며, 초음파와 공기분사식 기술들의 한계점인 정확한 촉감 구현의 어려움을 극복한 방법이다 [2].

공간상에서 플라즈마를 생성하기 위해선 공기에서 플라즈마를 일으키는 문턱 에너지(Threshold energy) 이상의 에너지가 요구된다. 보통 기체에서 플라즈마를 생성하려면 10^8 W/cm^{2}의 에너지를 요구한다 [2]. 이는 렌즈로 펄스 레이저를 집광하여 한 지점의 에너지를 높여 문턱 에너지를 넘을 수 있다. 문턱 에너지를 넘으면 공기는 이온화 상태가 되며 에너지를 흡수한 전자들은 온도가 급상승한다 [3]. 이 과정에서 플라즈마가 생성되며 강한 충격파와 음파, 섬광도 발생한다. 집광한 레이저가 문턱 에너지를 넘지 못하는 경우 플라즈마가 생성되지 않지만 집광 지점에 물체를 접촉하여 산란되는 레이저의 영향으로 플라즈마가 생성될 수도 있다.

본 연구에서는 레이저 플라즈마 기반 비접촉 촉감 제시 장치를 위해 1 W급 반도체 레이저의 플라즈마를 생성 조건과 플라즈마 발생 양상을 알아보고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구는 Montfort Laser사의 M-NANO Nd:YAG All-in-one series PR133 모델과 레이저 제어 프로그램 "M-NANO GUI"를 사용하였다.

플라즈마 생성을 위한 변인은 Repetition Rate [Hz], Diode Current [A], Pulse Width [μs]로 설정하였다. Repetition Rate는 Nd:YAG 펄스 레이저의 트리거 빈도수를 의미하고, Diode Current는 레이저 다이오드의 전류를 의미하며, Pulse Width [μs]는 펄스 레이저의 펄스폭을 의미한다.

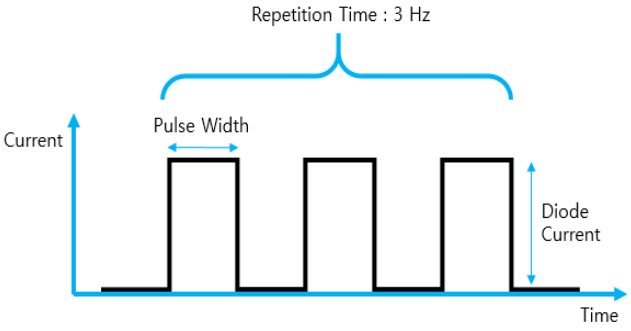


그림 1. 플라즈마 생성을 위한 3가지 변인

플라즈마 생성 실험을 위해 레이저 장비, F-Theta lens, 오실로스코프, 함수발생기로 실험환경을 그림 2. 와 같이 구성하였다. 실온(약 25°C)에서 펄스 레이저를 초점 길이 100mm F-Theta Lens를 이용해 한 곳에 집속시켜 플라즈마를 생성한다. 레이저의 Repetition Rate를 5Hz, 30Hz, 50Hz, 60Hz일 때로 구분하여 각각의 조건에서 Diode Current, Pulse Width를 변화시켜 플라즈마의 양상을 관찰하였다. 또, 초점 길이 250mm F-Theta lens를 사용해서 위 과정을 반복하였다. Repetition Rate를 조절하기 위해 함수 발생기를 이용하였고 오실로스코프를 이용해 장비에서 트리거 되는 파형을 확인하였다.

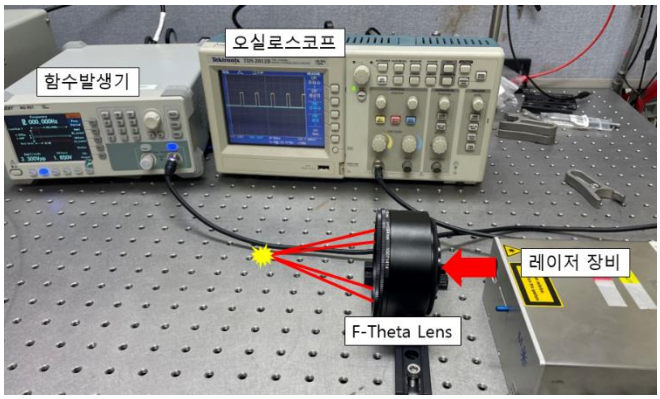


그림 2. 플라즈마 생성을 위해 구현된 실험환경

3. 연구 결과

관찰된 플라즈마의 양상을 크게 3가지로 구분하였다. 첫 번째는 특별한 조건 없이 밀집된 에너지가 충분하여 공간상에 플라즈마가 보이는 형태로 "Spatial Plasma; S-Plasma" 라고 명명하였다. 두번째는 공간상에 보일만큼 에너지가 충분하지 않지만 물체에 접촉했을 때 산란되는 빛의 영향으로 플라즈마가 보이는 형태로 "Contact-Plasma; C-Plasma" 라고 명명하였다. 마지막은 에너지가 충분하지 않아 공간상에 플라즈마가 생성되지 않는 양상이다.

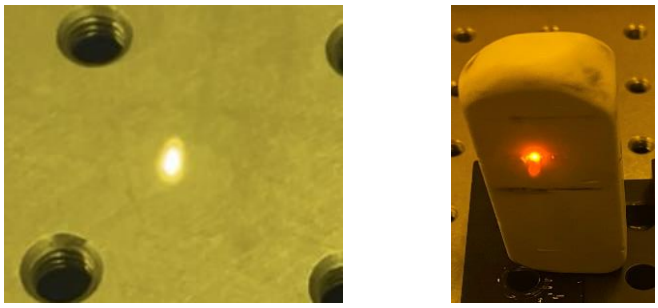


그림 3. S-Plasma 와 C-Plasma

초점 길이 100mm F-Theta Lens로 Repetition Rate 5Hz, 30Hz, 50Hz, 60Hz에서의 레이저 플라즈마의 생성 조건과 양상을 그래프 영역으로 그림 4. 에 나타내었다. 레이저의 출력의 한계치인 1 Watt 이상의 조건에선 플라즈마를 관측할 수 없었다. S-Plasma 영역은 Repetition Rate 5 Hz에서 가장 큰 생성 범위를 가진다. Repetition Rate가 커질수록 생성 범위가 좁아지며 플라즈마 생성 조건도 제한된다. Repetition Rate 60 Hz에서 생성 범위가 가장 좁다. C-Plasma 영역은 Repetition Rate 5 Hz에서 가장 큰 생성 범위를 가진다. 마찬가지로 Repetition Rate가 커질수록 생성 범위가 좁아지고 조건도 제한된다.

초점 길이 250mm F-Theta Lens로 Repetition Rate 5Hz, 30Hz, 50Hz, 60Hz에서의 레이저 플라즈마의 생성 조건과 양상을 그래프 영역으로 그림 5. 에 나타내었다. S-Plasma는 관측되지 않았으며 오직 C-Plasma만이 관찰되었다. C-Plasma 영역은 Repetition Rate 5 Hz에서 가장 큰 생성 범위를 가지며 Repetition Rate가 커질수록 생성 범위와 조건이 조금씩 제한된다. 모든 Repetition Rate에서 C-Plasma 영역이 초점 길이 100mm F-Theta Lens를 사용했을 때와 비교해 줄어들었다. 초점 길이가 긴 F-Theta Lens를 사용할수록 더 큰 에너지가 플라즈마 생성에 요구됨을 확인할 수 있다.

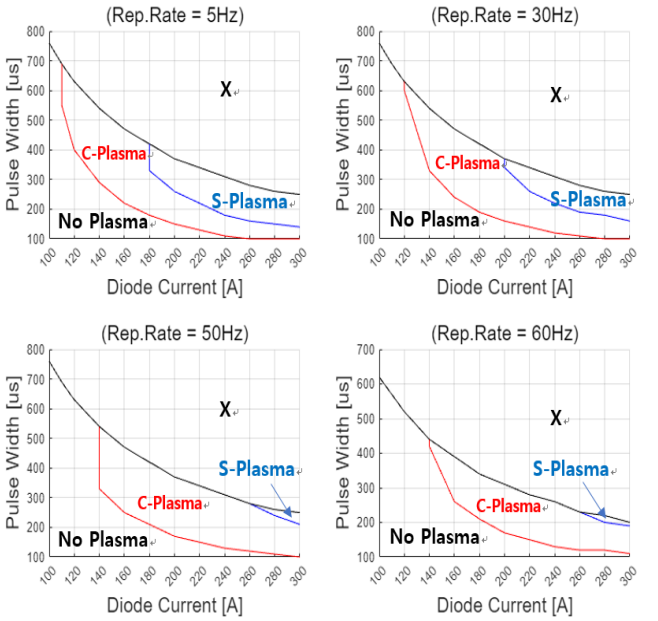


그림 4. 초점 길이 100mm에서 플라즈마 생성 범위

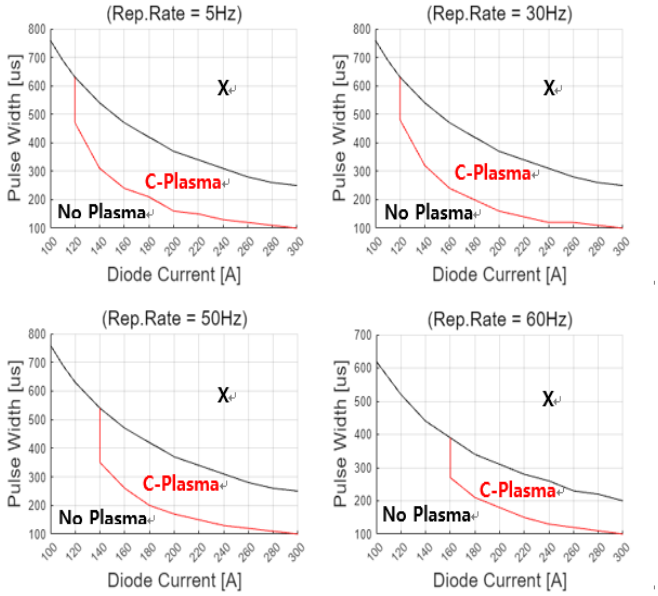


그림 5. 초점 길이 250mm에서 플라즈마 생성 범위

4. Acknowledgment

이 논문은 한국연구재단의 중견연구자지원사업의 지원을 받아 수행된 것임(NRF-2021R1A2C2009136).

5. 참고문헌

[1] I. Hwang, J. R. Kim, and S. Yun, "Trends on Non-contact Haptic Display Technology," Electronics and Telecommunications Trends, vol. 33, no. 5, pp. 95–102, Oct. 2018.

[2] S. J. Park, "A Study on the Characteristics of Shock wave and Electric field based on Laser-Induced Air Plasma," M.S. thesis, Dept. Bio. Eng., Konkuk University, Chungju, South Korea, Feb. 2016.

[3] H. S. Kim et al., "Mid-Air Tactile Sensations Evoked by Laser-Induced Plasma: A Neurophysiological Study," Chungju, South Korea, Frontiers in Neuroscience, 2021.

파장가변 Ti: Sapphire 레이저를 이용한 다중 스펙트럼 광음향 현미경

레 트란 닷[1], 이용재[2], 엄태중[2*] 이창호[1,3**]

인공지능융합학과 전남대학교[1], 컬러변조 초감각 인지기술ERC & 광메카트로닉스 공학과 부산대학교[2],
핵의학과 전남대학교 & 화순전남대학교병원[3]

Multispectral photoacoustic microscopy with a wavelength tunable Ti:Sapphire laser

Thanh Dat Le[1], Yong-Jae Lee[2], Tae Joong Eom[2*], Changho Lee[1,3**]

[1]Department of Artificial Intelligence Convergence, Chonnam National University, [2]ERC for Color-modulated Extra-sensory Perception Technology & Department of Cogno-Mechatronics Engineering & Optics and Mechatronics Engineering, Pusan National University,
[3]Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Medical School & Hwasun Hospital,
* eomtj@pusan.ac.kr ** ch31037@jnu.ac.kr

Abstract

Photoacoustic microscopy (PAM) is a non-invasive imaging technique that could visualize multiple chromophores within biological tissues based on its absorption spectra at a typical laser wavelength. Currently, the multiwavelength laser source could optimize its cost and more flexible functions for PAM. In order to achieve ultrafast dual-wavelength excitation, we present the multiwavelength optical-resolution PAM (OR-PAM) system with a fixed primary laser of 532 nm wavelength and a Ti:Sapphire crystal with the tunable wavelength from 735 nm to 855nm. We applied the unmixing signal separation for an overlapped photoacoustic signal when dual-wavelength excitation occurred with a 142-ns delay. The unmixing signal separation method was validated *in vivo* experiments. We applied this multispectral photoacoustic microscopy to demonstrate the successfully separated and calculated oxygen saturation (sO_2)in real-time. Finally, our multispectral PAM enables real-time functional imaging of microvascular dynamics between wavelengths and high pulse energy for future *in vivo* imaging.

Keywords: Photoacoustic microscopy, Multispectral, Tunable wavelength, Ti:Sapphire laser

1. Introduction

Photoacoustic microscopy (PAM) is a hybrid microscopic technique that utilizes short pulse lasers to generate ultrasound wave, offering visualization of microscale structures and the functionality of biological samples. With superior optical absorption contrast and relatively depth imaging capability, PAM was widely applied in preclinical/clinical studies. Additionally, research on functional photoacoustic imaging employing distinct wavelengths have been done to distinguish between oxy, deoxy, water, collagen, and lipid since each material has its own absorption spectrum [1]. To acquire photoacoustic images for biological investigation, near-infrared lighting (NIR 500–1000 nm) is generated by dye laser or optical parametric oscillator technology is used for pulsing beams. A high-power pump light source is required due to the low power conversion efficiency, and maintenance is challenging because of its complicated design. The Ti:Sapphire laser can change wavelengths of 650–1100 nm, which is used to obtain functional images in many photoacoustic imaging studies. Since it has high power conversion efficiency, it is possible to use compact pump laser without the chiller. Also, it has high beam quality for high resolution of PAM. In this study, we reported multispectral PAM system based the Ti:Sapphire pulsed laser. The manufactured laser had a 735–855 nm wavelength range, 20 kHz repetition rate, 63 μJ energy, 33% high power conversion efficiency. Functional PAM imaging was performed at high speed by connecting the Ti:Sapphire laser to the PAM system composed of a MEMs scanner.

2.Method

The high repetition rate and tunable Ti:Sapphire pulsed laser configuration was described in figure 1(a). By using the 532 nm pump laser in a high repetition rate of 20 to 50 kHz, a laser beam was created with 15ns-width and the maximum average power is 10W. A Brewster-angle-cut HEM Ti:Sapphire crystal (X-tal, diameter 6.3 mm, length 25.4 mm) was used as the gain medium. The half-wave plate (HWP1) and polarization beam splitter (PBS) divided pump beam to crystal for secondary beam and collimator for primary beam. The HWP2 rotated the polarization of the pump beam horizontally with minimized reflection loss at crystal. A convex lens (L2) was used to focus the laser beam to a spot of diameter 125 μm on the crystal. To increase the beam fluence from the crystal and to facilitate alignment with the concave lens, the output coupler (OC, transmission rate 70%) was placed behind the X-tal, then formed the beam by focal length lens (L3). N-SF11 equilateral dispersion prism (PS853, Thorlabs, US) in the cavity serves the purpose of the wavelength tuning. A HWP3 and PBS was used to control the intensity of secondary output beam. The convex lens (L1) collimated the primary pump beam. ND filter control the intensity of primary pump beam. Dichroic mirror (DM) was used to control the intensity of secondary output beam. The primary beam aligned by mirror (M3-4) and the both beams aligned by mirrors (M7-8). A single-mode pigtailed aspheric collimator was used to coupling fiber.

Describing in figure 1(b), from a reflective fiber collimator, the dual wavelength laser beam was focused by an objective lens then 90º reflected at opto-ultrasound beam combiner (BC) designed in prism-shape, acoustic lens and correction lens. This delivered beam was aligned and directed by 1-axis MEMS

scanner, then be moved in small angle (±1°) to achieve 25 Hz B-scan images. A confocal laser beam was directed through water-membranes to generate acoustic beam by photoacoustic effect. An acoustic beam was focused by a Plano-concave lens before pass-thought opto-ultrasound beam combiner in front of an un-focused ultrasound transducer. In figure 1(c), the continuous time-series signals were amplified and send to high-speed digitizer of 200 MS/s (NI PCI-5124, US). The control stage and reconstruction data were driven by customed LabVIEW program. For final analyzing in figure 1(d), the quantification was processed by customed Python services in laboratory's server. By applying signal unmixing dual wavelength method [2], we extracted the separate peak amplitudes of primary 532 nm and secondary 735–855 nm-flexible wavelength photoacoustic amplitude signal. Final, we quantified blood oxygenation by calculating oxygen saturation (sO_2) in concentration map [3].

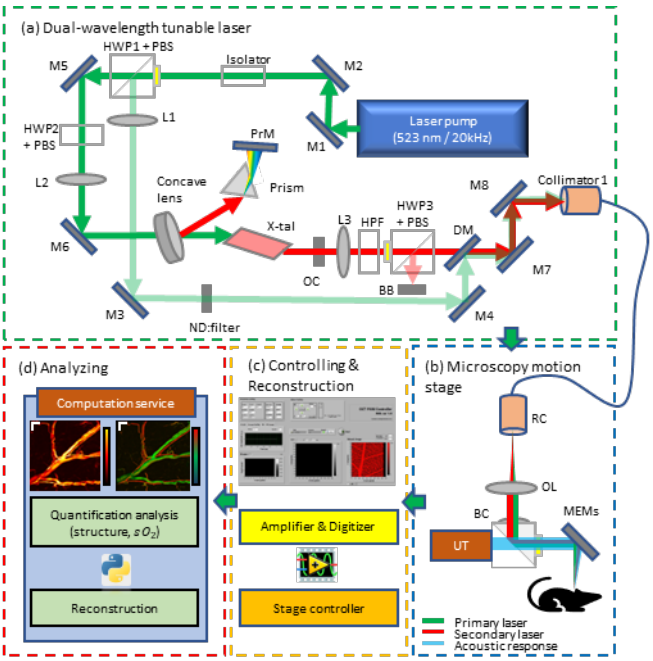


Figure 1. (a) Diagram of the dual-wavelength tunable Ti: Sapphire pulsed laser, (b) PAM sample part, (c) Controlling and reconstruction with the customized LabVIEW program (d) Analyzing with the customized Python program. (M: mirror, HWP: half wave plate, PrM: prism mirror, DM: dichroic mirror, UT: ultrasound transducer, OL: objective lens, MEMs: MEMs scanner, BC: beam combiner)

3. Results

In figure 2, we presented the *in vivo* experiment with the mouse ear imaging with the developed multispectral PAM system. The photoacoustic image was captured in less than 10 seconds for 0.2×0.6 mm^2 region of interest (ROI) in different wavelength from 532 nm to 840 nm (figure 2(a)). The position of plate didn't change during scanning (figure 2(b)). By different absorption coefficient, we used the maximum amplitude projection (MAP) of primary 532 nm (figure 2(a)i) and secondary laser record (figure 2(a)ii-vi) to calculate sO_2 mapping. By followed result, the dual-wavelength 532&760 nm mode was better for visualizing sO_2. As recommended for the next experiment, we expected the multiple functions could be applied with different biomaterials which required specific absorption wavelength in the range 735–855 nm.

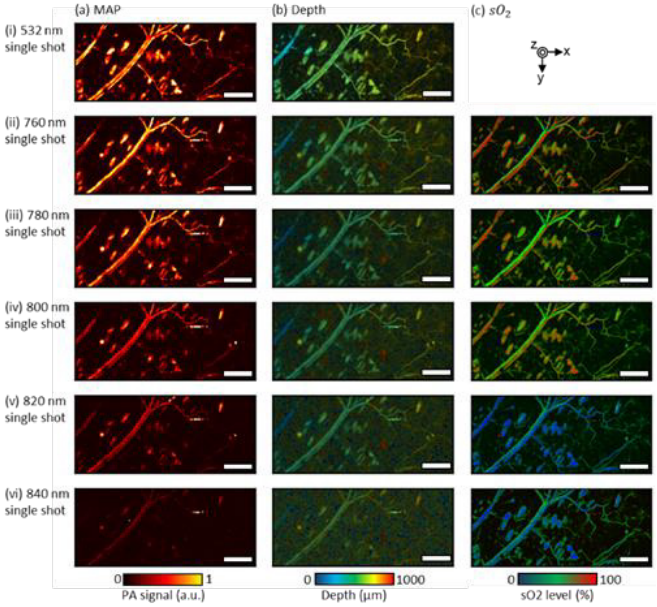


Figure 2. *In-vivo* sample with mouse ear presented in (a) MAP and (b) Depth, using single laser shot mode (i) 532 nm, (ii) 760 nm, (iii) 780 nm, (iv) 800 nm, (v) 820 nm, (vi) 840 nm wavelength. The delay between fixed 532 nm and flexible second laser was performed less than 5 milliseconds, enough to calculate oxygen saturation in (c) sO_2. Scale bar: 100μm

4. Conclusion

The new multispectral PAM system with the Ti:Sapphire laser improves high image acquisition with multiple laser beams without the delay function. The dual-wavelength mode showed the separated photoacoustic signal from dual wavelength bands, that demonstrate blood concentration, oxygen saturation and more abilities in future.

5. 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) (RS-2020-KD000026), and the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (NRF-2022R1I1A3068823, NRF-2022M3A9E4017151, and NRF-2021R1A5A1032937).

6.References

[1] E. Park, Y.-J. Lee, C. Lee, and T. J. Eom, "Effective photoacoustic absorption spectrum for collagen-based tissue imaging," *J. Biomed. Opt.*, vol. 25, no. 5, p. 056002, May 2020, doi: 10.1117/1.JBO.25.5.056002.

[2] Z. Qu, C. Liu, J. Zhu, Y. Zhang, Y. Zhou, and L. Wang, "Two-step proximal gradient descent algorithm for photoacoustic signal unmixing," *Photoacoustics*, vol. 27, p. 100379, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.pacs.2022.100379.

[3] C. Lee, M. Jeon, M. Y. Jeon, J. Kim, and C. Kim, "In vitro photoacoustic measurement of hemoglobin oxygen saturation using a single pulsed broadband supercontinuum laser source," *Appl. Opt. Vol 53 Issue 18 Pp 3884-3889*, vol. 53, no. 18, pp. 3884–3889, Jun. 2014, doi: 10.1364/AO.53.003884.

P-171

광간섭단층영상의 개선을 위해 원시 간섭 신호를 활용하는 딥러닝 기반 프로세싱 개발

이우진[1], 남형수[1], 석재연[2], 오왕열[1], 김진원[3], 유홍기[1*]

카이스트 기계공학과[1]

연세대학교 용인세브란스병원 병리학과[2]

고려대학교 구로병원 순환기내과[3]

Development of deep learning-based processing exploiting raw interference fringe to enhance optical coherence tomography

Woojin Lee[1], Hyeong Soo Nam[1], Jae Yeon Seok[2], Wang-Yuhl Oh[1], Jin Won Kim[3], Hongki Yoo[1*]

Department of Mechanical Engineering, KAIST, Daejeon, 34141, Republic of Korea[1]

Department of Pathology, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin, Gyeonggi-do, Republic of Korea[2]

Multimodal Imaging and Theranostic Lab, Cardiovascular Center, Korea University Guro Hospital, 80, Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Republic of Korea[3]

*h.yoo@kaist.ac.kr

Abstract

We propose a deep learning-based processing exploiting raw interference fringe to enhance optical coherence tomography (OCT). The model was designed to directly leverage raw interference signal by applying Short-time Fourier transform (STFT) and fast Fourier transform (FFT). We demonstrated enhancement in speckle noise suppression and spatial resolution improvement. In addition, comparative studies suggest that deep learning utilizing interference fringes can outperform the existing methods. We expect that the proposed processing will be a versatile technology that can improve functionality of OCT.

1. 연구 배경

간섭계 이미징 기술 중 하나인 광간섭단층영상(Optical coherence tomography; OCT)은 생체 시편의 3차원 형태학적 정보를 고속, 고감도, 비침습적으로 제공해주는 영상 기법이다[1]. 하지만 근본적 작동원리로 인해 기인하는 스페클 노이즈, 해상도의 한계는 영상의 품질과 해상도를 저하시켜 생체 내 이미징 도구로서의 기능성을 제한해왔다. 이러한 기능성의 제한을 개선하기 위해 다양한 하드웨어 및 소프트웨어 기반의 연구들이 진행되고 있는데, 영상 처리 분야에서 탁월한 성능을 보여주고 있는 딥러닝(Deep learning)을 활용하는 연구들 역시 활발히 시도되고 있다[2, 3]. 하지만 대부분의 기존 연구들은 주파수 도메인에 깊이 정보를 내재하는 원시 간섭 신호를 충분히 활용하지 못하였고 푸리에 변환(Fourier transform)을 거쳐 획득되는 최종 8-bit 영상에 적용되는데 그쳤다. 게다가 저하된 영상에 대한 단편적 결과 만을 제시하거나 특정 시스템 및 샘플에 제한된 성능을 보여 성능의 신뢰성 및 범용적 활용에 대해 한계를 가지고 있었다. 본 연구에서는 OCT의 개선을 위해 획득된 원시 간섭 신호를 직접적으로 활용하여 내재되어 있는 전체적인 정보를 활용하는 이중 네트워크 구조의 딥러닝 기반 프로세싱을 제시하고자 한다. 종래 연구들에서 재기된 딥러닝 기반 OCT 연구의 한계를 극복함으로써, 학습에 참조된 시스템 및 샘플 외에 추가로 획득된 샘플 데이터 들에 대해서도 영상 개선 성능을 증명하였다. 또한 기존 딥러닝 기반 영상 개선 기법들과 비교 연구를 수행하여 본 연구에서 제시된 프로세싱의 우월성 역시 확인하였다.

2.연구 방법

그림 1은 제시된 딥러닝 기반 프로세싱의 구조이다. 제시된 딥러닝 기반 프로세싱은 이중 네트워크 구조로 설계되었는데, 첫 네트워크는 OCT에서 하나의 축 방향 프로파일(A-scan)을 처리하며 주로 축 방향 해상도 개선을 목적으로 하고, 두 번째 네트워크는 횡 방향 해상도 개선 및 노이즈 감소를 목적으로 하여 여러 축 방향 프로파일들의 결합인 한 프레임(B-scan)을 처리한다. 두 네트워크 모두 생성망(Generator)과 판별망(Discriminator)로 이루어진 GAN(Generative adversarial network)구조로 이루어져있다. GAN은 입력을 원하는 수준의 출력으로 재구성하도록 훈련되는 생성망과 생성망의 출력과 실제 데이터를 식별하도록 훈련되는 판별망이 적대적으로 학습된다. 생성망과 판별망은 서로 경쟁하며 생성된 결과가 실제 데이터와 구분될 수 없는 이론적 한계까지 훈련된다[4].

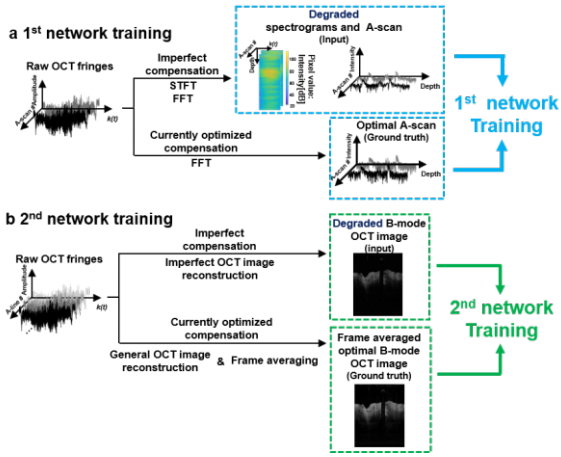


그림 1. 제시된 딥러닝 기반 프로세싱의 구조

간섭 신호를 직접 수신하는 첫 네트워크는 이를 STFT(Short-time Fourier Transform) 및 FFT(Fast Fourier Transform)을 적용하여 처리한다. 여기서 STFT는 스펙트로그램(Spectrogram)을 생성하고 FFT는 일반적인 축 방향 프로파일(A-scan)을 생성한다. 스펙트로그램을 통해 간섭 신호의 주파수 영역에 포함된 깊이 정보를 보다

국소적으로 제공함으로써 딥러닝으로 하여금 더욱 많은 정보를 활용할 수 있도록 구성하였다. 두 번째 네트워크에서는 FFT 결과의 32-bit dB 스케일 진폭을 입력받는다. 일반적인 OCT 영상을 생성하기 위해 특정 범위의 대비(Contrast)를 8-bit로 변환하는 것과 다르게 불필요한 데이터 손실없이 충분한 정보를 활용할 수 있도록 하였다. 각 네트워크의 개별적 학습을 마친 후에는, 학습된 각 모델의 생성망을 이용하여 **그림 2**와 같이 OCT의 간섭 신호를 처리하였다.

학습 데이터 쌍은 벤치탑 기반의 광단층영상 시스템으로 다양한 생물학적 샘플에 대해 획득된 총 60,000 프레임의 데이터를 바탕으로 하였으며 [5], 두 신경망의 학습 목적에 부합하게 간섭 신호에 직접적으로 일련의 처리를 하여 각각 구성하였다.

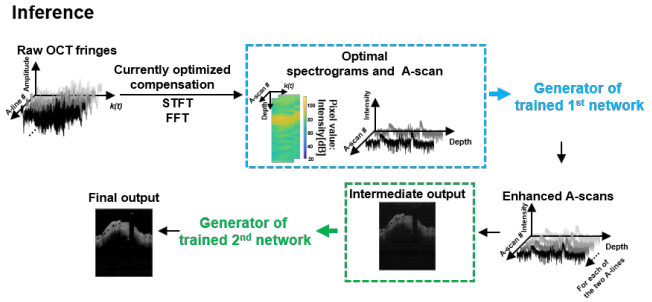


그림 2. OCT 영상 개선을 위한 이중 네트워크 구조의 딥러닝 기반 프로세싱 전체 개략도

3. 연구 결과

각 모델의 학습을 개별적으로 마친 후, 결합된 이중 네트워크 구조의 프로세싱을 획득된 OCT 간섭 신호에 적용하였다. 여기서 본 연구는 획득된 최적의 영상을 보다 개선하는 것을 목적으로 하기 때문에, 결과를 비교하기 위한 명확한 기준이 없다. 따라서 최종 결과의 정량 평가는 영상 품질 향상 정도를 보여주는 지표 및 해상도를 통해 수행되었다.

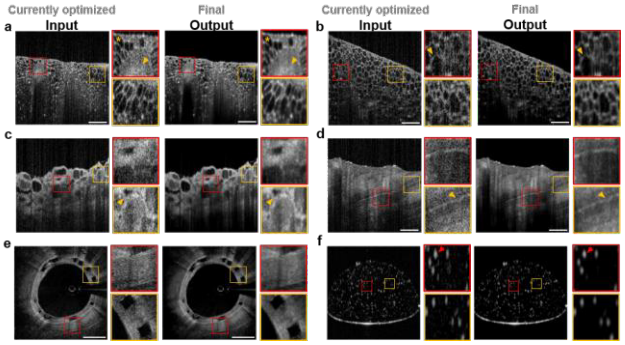


그림 3. OCT 영상 개선 예시 결과. a cucumber, b grape, c thyroid specimen, d pork meat, e arterial cross-section, and f microspheres

그림 3은 학습에 참조된 샘플(**그림 3a-d**) 및 추가로 획득된 샘플(**그림 3e-f**)에 대한 예시 결과이다. 딥러닝 기반 프로세싱을 통한 결과에서 형태학적 특징이 더욱 가시적으로 개선됨과 동시에 스페클 노이즈가 감소되었음을 확인할 수 있었다. 또한 추가로 획득된 데이터 중 microsphere의 결과인 **그림3.f**는 해상도 역시 개선됨을 보여주었다. 이러한 결과를 통해 해상도 향상 검증과 함께 제안된 딥러닝 기반 프로세싱이 특정 샘플 및 시스템에 국한되지 않고 확장성을 가짐을 증명할 수 있었다.

정량 평가 및 제시된 프로세싱의 성능을 비교하기 위해 영상 개선 분야에서 뛰어난 성능을 보여준 2 개의 필터링 기반 방법 및 6개의 딥러닝 기반 기법과 비교 연구를 수행하였다.

그림 4는 PSNR(Peak signal-to-noise ratio), Beta parameter, EPF(Edge preservation factor), spatial resolution를 비교 평가한 결과이다. 'our'로 표기된 본 연구의 결과가 모든 지표에서 가장 높은 성능을 보임을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 영상 품질 평가 지표를 포함하여

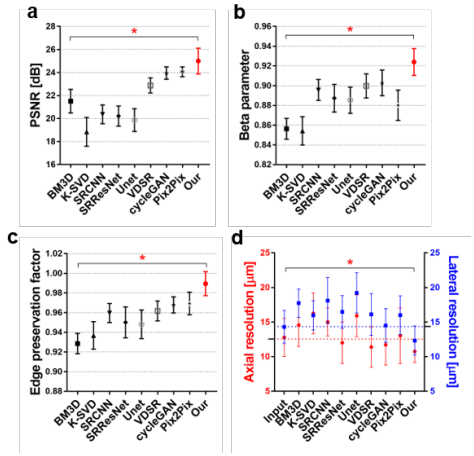


그림 4. 정량 평가를 통한 비교 연구 결과

microsphere 구체를 통해 측정한 해상도에서도 나타났다. 정량 평가를 통해 다른 기법들이 스페클 노이즈를 과도하게 줄이는 한편, 본 연구의 프로세싱은 구조적 특징 정보를 보존하면서도 노이즈 감소를 통해 조직 내 균질한 강도 분포를 가능하게 한다는 것을 증명하였다.

본 연구의 딥러닝 기반 프로세싱은 기존 OCT 개선을 위한 딥러닝 연구의 한계를 극복하여 OCT 영상 개선에 뛰어난 성능을 보여주었다. 학습에 참조된 샘플 및 비 참조된 샘플에 대해서도 영상 품질 및 해상도의 향상이 뚜렷이 나타나 특정 시스템 및 샘플에 의존적이지 않게 신뢰성 높은 성능을 검증하였다. 제안된 딥러닝 기반 프로세싱은 기존 OCT의 한계를 개선하여 그 기능성 및 범용성을 넓힐 수 있는 유망한 기술이 될 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제(NRF-2019M3A9E2066880 and RS-2023-00208888)와 범부처전주기의료기기연구개발사업단(1711138039, KMDF_PR_20200901_0054)의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] Fujimoto, J.G., et al., Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*, 2000. 2(1-2): p. 9-25.

[2] Liang, K., et al., Resolution enhancement and realistic speckle recovery with generative adversarial modeling of micro-optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express*, 2020. 11(12): p. 7236-7252.

[3] Ma, Y., et al., Speckle noise reduction in optical coherence tomography images based on edge-sensitive cGAN. *Biomedical optics express*, 2018. 9(11): p. 5129-5146.

[4] Goodfellow, I., et al., Generative adversarial nets. Advances in neural information processing systems, 2014. 27.

[5] Nam, H. S. et al. Multispectral analog-mean-delay fluorescence lifetime imaging combined with optical coherence tomography. Biomedical Optics Express 9, 1930-1947 (2018).

P-172

약한 지도 학습 기반의 분광학적 광간섭단층영상에서의 지질 검출 네트워크 개발

황진환[1], 남형수[1], 김진원[2], 유홍기[1*]

한국과학기술원 기계공학과[1], 고려대학교 구로병원 순환기내과[2]

Development of weakly-supervised deep learning network detecting lipid from spectroscopic optical coherence tomography

Jin Hwan Hwang[1], Hyeong Soo Nam[1], Jin Won Kim[2], Hongki Yoo[1*]

[1]Department of Mechanical Engineering, KAIST, Daejeon, Republic of Korea

[2] Cardiovascular Center, Korea University Guro Hospital, Seoul, Republic of Korea

[*]h.yoo@kaist.ac.kr

Abstract

Optical coherence tomography (OCT) is an imaging technique that employs interference of light to produce high-resolution tomographic information about specimens. In particular, intravascular OCT is frequently used in cardiology to generate 3D images of arterial walls and plaques. Gray-scale OCT images can identify structural changes caused by vascular disease, such as lipid-rich plaques. Although deep learning techniques can be used to automatically detect and segment various plaques, supervised learning requires manual labeling, which is both time-consuming and prone to intra- and inter-observer variability. Spectroscopic OCT (S-OCT) utilizes the spectral bandwidth of the OCT source, which contains spectroscopic response corresponding to tissue components. In this study, we propose a weakly supervised deep learning model that can detect lipids from S-OCT. The model uses only image-level labels for training, not lipid location information. After the training, it predicts the locations of A-lines containing lipids by utilizing the class activation map. Our model increases the accuracy for detecting lipids by additionally incorporating spectroscopic information of OCT. We anticipate that our approach will provide highly accurate lipid detection without the need for extensive manual segmentation.

1. 연구 배경

광 간섭 단층 촬영(Optical coherence tomography: OCT)은 빛의 간섭 현상을 활용하여 고속으로 생체의 조직을 높은 해상도의 형태학적인 단층 정보를 이미징할 수 있는 영상 기법이다[1]. 특히 심장내과 분야에서는 심혈관 질환의 의학 영상 진단을 위하여 다양한 연구에 활용되어 오고 있다. 심혈관 질환의 주된 원인이 되는 동맥경화반은 지질이 풍부하다는 특징을 가지고 있다[2]. OCT 영상에서 이 지질을 검출해 내기 위한 다양한 연구들이 진행되어 왔다[3]. 하지만 흑백의 OCT 영상 기반의 영상 처리는 OCT의 작동 원리에 기인하는 잡음과 지질의 높은 감쇠 성질 때문에 정확한 진단을 어렵게 하며, 수동으로 검출할 때에는 오차가 발생하게 된다. 이를 보완하고자 딥러닝(Deep Learning)을 활용한 영상 처리 연구들이 활발히 연구되고 있다[4]. 하지만 대부분의 연구는 지도 학습 기반으로 딥러닝 네트워크 학습을 위한 데이터를 만들기 위해 전문가가 수동으로 라벨링 하는 일은 비용과 시간 측면에서 단점으로 지적되고 있다.

다양한 OCT 기술 중 분광학적 OCT(Spectroscopic OCT: S-OCT)는 OCT의 간섭 신호를 처리할 때 고속 푸리에 변환 과정에서 사라지는 스펙트럼에 대한 정보를 활용하고자 시간-주파수 분석 방법을 활용하여 스펙트럼 정보를 획득할 수 있는 기술이다[5]. S-OCT는 분광학적 기반의 분석을 통해 의료 영상 분야에서 다양한 가능성을 확인하고 있다[6].

본 연구에서는 OCT 영상에서의 지질을 검출하기 위해 S-OCT로부터 얻은 분광학적 스펙트럼 정보를 활용하는 딥러닝 기반의 네트워크 연구를 제안하고자 한다. 부족한 데이터를 극복하고 다양한 환경에서 본 연구를 적용하고자 약한 지도 학습을 통해 지질의 유무에 해당하는 라벨만을 사용해 네트워크를 학습하고 Class Activation Map (CAM) [7]을 활용해 OCT 영상 내 지질에 해당하는 A-line을 검출해 내는 네트워크를 구성하였다.

2. 연구 방법

딥러닝 네트워크 학습에 활용된 데이터는 동맥경화반을 유발한 토끼의 관상동맥을 swept-source OCT로 이미징한 데이터를 활용하였다. 본 연구는 고려대학교 동물실험윤리위원회 (KOREA-2021-0084)에 의해 승인받아 수행되었다. OCT의 원시 간섭 신호에 Short-time Fourier Transform (STFT)를 적용하여 특정 깊이의 스펙트럼 정보를 획득하였다. $r-\theta$ 좌표계의 OCT 영상에서 혈관의 경계를 검출하여, 각 A-line의 혈관벽 위치를 같은 곳에 있게끔 모든 A-line을 조정하여 맞추어 주었다(그림 1). 지질의 높은 감쇠 계수 성질을 감안하여 아주 깊이 있는 픽셀의 정보는 반영이 되지 않기 때문에 경계로부터 깊이 방향으로 250픽셀(2.6mm)에 해당하는 데이터를 생성하였다. 결과적으로 $r-\theta$ 영역의 OCT 영상에서 깊이 방향 약 2.6mm, θ 방향 2,048 A-line(360°), 그리고 분광학적 정보를 담고 있는 파수 방향 17채널 (1,310±55nm)의 데이터를 네트워크의 입력으로 활용하였다. 연구의 공정한 비교를 위해 분광학적 정보를 사용하지 않고 고속 푸리에 변환으로 얻은 OCT 영상 또한 생성하여 대조군으로써 활용하였다.

학습과 모델 검증에 사용한 영상은 복부대동맥에 동맥경화를 유발한 토끼 총 5마리로부터 얻은 데이터로 구성되어 있다. 데이터는 이진 분류되어, OCT 영상 판독 기준[8]에 따라 지질에 해당하는 A-line이 프레임에 존재하는 영상(lipid)과 지질이 아예 존재하지 않는 영상(non-lipid)으로 나누어 분류하였다. 학습에 사용된 lipid 영상 내 지질에 해당하는 arc의 최소 각도는 약 82.6°부터 최대 332.4°로 이루어져 있다. 데이터의 개수는 총 1,757개의 프레임으로 lipid 1,022개, non-lipid 735개의 프레임으로 이루어져 있다. 각 클래스별로 8:2 비율로

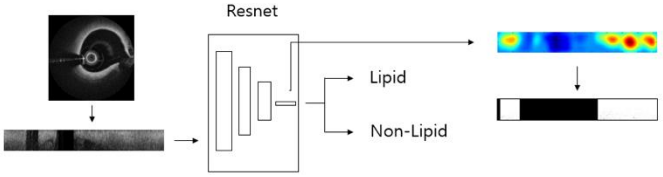


그림 1. 제안한 딥러닝 네트워크 구조 및 학습/추론 전략

나누어 각각 네트워크 학습과 검증 단계에 사용하였으며 두 단계에서 사용되는 데이터는 중복되지 않게 구성하였다. 지질이 있다고 분류된 OCT 영상의 경우, 어느 A-line이 지질에 해당하는지 그 위치 데이터는 학습에는 사용되지 않고 이후 검증 과정에서만 사용되었다.

딥러닝 네트워크의 경우, ResNet34 모델[9]을 활용하여 네트워크를 구성하였다. ResNet 구조로 데이터의 특징을 추출하는 이진 분류기 네트워크를 만들기 위해 기존 ResNet 모델의 최종단인 global average pooling (GAP) layer 후에 새로운 fully connected (FC) layer를 배치하여 최종 분류하는 클래스의 개수가 2개가 되게끔 구성한 후, 네트워크를 fine-tuning하여 최적화하였다.

Convolutional neural network가 데이터를 분류할 때 어느 부분을 보고 그 데이터를 어떤 클래스로 분류하였는지 확인하기 위하여 CAM을 활용하였다. 모든 convolution layer를 통과하고 나온 가장 작은 feature map의 각 채널과 GAP layer를 거쳐 FC layer에서 특정 클래스로 분류하는 가중치와의 곱을 통해 얻을 수 있다. 네트워크가 특정 데이터를 지질로 분류하는 경우, 그림 2처럼 그 데이터에서 지질이 있는 부분을 집중해서 보고 지질로 분류하였다고 가정하였다. 그래서 CAM의 0과 1 사이의 각 픽셀값들을 k-평균 알고리즘을 사용해 두 개의 클래스의 중심값을 구하고 그 평균보다 큰 값을 가지는 픽셀이 지질에 해당한다고 가정하였다. 이 픽셀을 가지고 있는 A-line과 실제 라벨링 데이터와 비교해 보았다. 추가로 CAM의 임곗값을 정함에 있어서 k-평균 알고리즘 외에 백분위수 등 여러 방법으로 비교해 보았다.

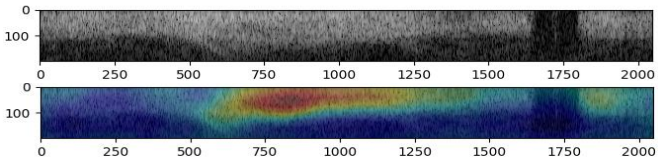


그림 3. 네트워크에 입력되는 영상 예시와 지질 검출에 대한 class activation map 결과

3. 연구 결과

네트워크 학습을 마친 뒤, 학습에 사용되지 않은 데이터를 활용하여 CAM을 추출하고, 앞서 설명한 방법을 통해 지질에 해당하는 A-line을 예측하고, 실제 데이터와 함께 결과 비교 분석을 진행하였다.

S-OCT 데이터를 활용하여 이진 분류 네트워크를 통과해 분류한 결과, 98.0%의 정확도로 지질을 포함하는 OCT 영상을 구분할 수 있었다. 추가로 97.6%의 민감도와 98.8%의 특이도의 결과를 얻었다. OCT 영상만을 가지고 동일한 네트워크를 통해 분류하였을 때는 약 96%의 정확도, 98%의 민감도와 96.2%의 특이도로, 스펙트럼 정보를 가지고 학습하였을 때가 근소하게 더 높은 정확도로 분류를 할 수 있음을 확인하였다.

S-OCT 데이터를 활용해 CAM을 기반으로 지질에 해당하는 A-line의 범위를 예측하고 실제 라벨링 데이터와 비교해 보았을 때 약 81.5%의 정확도와 90.8%의 민감도, 70.1%의 특이도를 보였다. 스펙트럼 정보 없이 OCT 영상만으로 학습 후 얻은 CAM 기반으로 지질의 A-line 범위를 예측하였을 때에는 67.5%의 정확도를 얻을 수 있었다.

그림 3의 이미지는 토끼 관상동맥의 x-y 좌표계의 OCT 영상이고, 해당 영상을 x-y 좌표계에서 실제 라벨링 데이터와 모델이 예측한 결과를 비교해보았을 때 실제 라벨링 값과 상당히 일치하는 결과를 얻을 수 있었다. S-

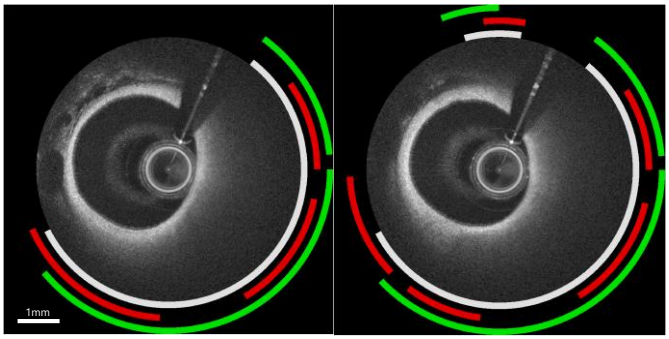


그림 2. lipid에 해당하는 A-line의 ground truth와 예측 값

White: ground truth, red: OCT-based prediction, green: S-OCT based prediction

OCT 데이터(Green)를 사용하였을 때가 OCT 데이터(Red)만을 사용하였을 때보다 확연히 실제 라벨링 데이터와 부합함을 확인할 수 있었다. 지질의 위치 정보는 학습에 사용하지 않고, 지질 유무에 따른 이미지 분류 정보만 활용하였음에도 불구하고 실제 지질 위치 정보와 부합하는 결과를 도출해낼 수 있었다. 정확도를 향상시키기 위해 CAM에서 지질에 해당하는 픽셀을 정하는 threshold값을 CAM의 픽셀들의 평균값, 픽셀들의 상위 20%에 해당하는 픽셀값, K-평균 알고리즘으로 구한 평균값을 사용하여 비교해보았을 때, 정확도는 각각 78%, 79%, 81.5%로 K-평균 알고리즘을 활용하였을 때 가장 높았다.

본 연구의 딥러닝 네트워크와 후처리 연구는 강한 지도 학습 방법을 사용하지 않고, 이미지 라벨 수준의 정보만으로 학습하여도 지질의 위치를 높은 수준의 정확도로 검출해낼 수 있는 성능을 보여주었다. 본 연구에서 제안한 알고리즘을 통해 영상 진단 전문가에 의한 영상 판독이라는 수고 없이 높은 정확도로 지질을 검출하여 그 기능성과 활용성을 넓힐 수 있는 기술 연구가 될 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단(1711194625)과 범부처전주기의료기기연구개발사업단(1711138039, KMDF_PR_20200901_0054-02)의 지원을 받아 수행되었다.

5.참고 문헌

[1] Fujimoto, J.G., et al., Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*, 2000. 2(1-2): p. 9-25.

[2] Baima, Donald S. "Cardiac catheterization." Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention (2006): 3.

[3] Ughi, GJ, et al. "Automated tissue characterization of in vivo atherosclerotic plaques by intravascular optical coherence tomography images." Biomedical optics express 4.7 (2013): 1014-1030.

[4] Abdolmanafi, Atefeh, et al. "A deep learning-based model for characterization of atherosclerotic plaque in coronary arteries using optical coherence tomography images." Medical Physics 48.7 (2021): 3511-3524.

[5] Morgner, U., et al. "Spectroscopic optical coherence tomography." Optics letters 25.2 (2000): 111-113.

[6] Soltani, Soheil, et al. "Label-free detection of brain tumors in a 9L gliosarcoma rat model using stimulated Raman scattering-spectroscopic optical coherence tomography." Journal of Biomedical Optics 26.7 (2021): 076004-076004.

[7] Zhou, Bolei, et al. "Learning deep features for discriminative localization." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016.

[8] Fleg, Jerome L., et al. "Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions." JACC: cardiovascular imaging 5.9 (2012): 941-955.

[9] He, Kaiming, et al. "Deep residual learning for image recognition." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016.

P-173

다중 모드 광 간섭 단층 영상을 위한 더블 클래드 광섬유의 다중 경로 아티팩트 저감

조영은[1], 한정무[1], 김연훈[1], 남형수[1], 김영진[1], 유홍기[1*]
한국과학기술원 기계공학과[1]

Reducing multipath artifacts of double-clad fiber in multimodal optical coherence tomography

Youngeun Cho[1], Jeongmoo Han[1], Yeon Hoon Kim[1], Hyeong Soo Nam[1], Young-Jin Kim[1], Hongki Yoo[1*]
Department of Mechanical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Korea[1]
*h.yoo@kaist.ac.kr

Abstract

Multimodal optical coherence tomography (OCT) collects both structural and biochemical information from tissue, leading to better diagnosis. To implement technology in a single fiber, a double-clad fiber (DCF) can be utilized, consisting of a single-mode core and multi-mode cladding. To enable efficient light coupling between a stationary single-mode fiber (SMF) and a rotating DCF, a rotary joint (RJ) is used as a free-space fiber coupling device. Unfortunately, DCF can produce multipath artifacts, resulting in the degradation of OCT images due to increased background noise. In this study, OCT images were acquired and analyzed using both SMF and DCF in a free-space fiber coupling setup that mimicked the RJ, with increasing misalignment of the free-space coupling. Multipath artifacts occurred only in the DCF, with the intensity of the artifacts increasing as the misalignment got larger. To mitigate the multipath artifacts of DCF, we devised a method for expanding the diameter of the DCF's cladding. To analyze the effect of the cladding diameter, we imaged the cleaved surface of the DCF with various cladding diameters using OCT light in both the core and the cladding. We calculated the mean intensity of the effective cladding area that could be coupled into the SMF's core in the free-space coupling. A larger cladding diameter in the DCF resulted in a lower mean intensity level. These results demonstrate expanding the cladding diameter in the RJ has the potential to suppress the multipath artifact in the OCT catheter system.

1. 연구 배경

최근, 보다 정확한 진단을 위해 조직의 구조적 정보와 생화학적 정보를 함께 얻고자 근적외선 형광 (Near infrared Fluorescence)[1], 근적외선 자가 형광 (Near infrared autofluorescence)[2] 등의 다른 모달리티 (modality)와 결합된 내시경 용 OCT 카테터 시스템이 활발히 연구되고 있다.

다중 모드 (multimodal) OCT 카테터에는 두 개의 모달리티로 얻은 정보를 단일 광섬유를 통해 전달하기 위하여 단일 모드 광섬유 (single-mode fiber, SMF) 대신 더블 클래드 광섬유 (double-clad fiber, DCF)가 사용된다. 코어로만 빛이 전달 가능한 SMF와는 다르게, DCF는 2개의 클래딩이 있어 코어와 첫 번째 클래딩으로 빛의 가이딩이 가능하다. 코어에 비해 클래딩의 개구수 (numerical aperture)가 크고, 더 큰 직경을 가지므로 DCF의 코어로는 OCT 빛을, 클래딩으로는 형광 신호를 수집하는 것이 적합하다.

그러나 다중 모드 OCT 카테터 시스템에 사용된 DCF는 OCT 영상에 다중 경로 아티팩트 (multipath artifact) 발생을 초래하여 영상의 질을 저하시킬 수 있다. 이러한 아티팩트는 샘플에서 산란된 OCT 미광이 DCF 클래딩 내의 고차 모드 (higher order modes)로 커플링 (coupling) 된 후, 다른 광섬유의 코어로 다시 커플링 되었을 때 생성되며, 스플라이싱 지점 혹은 Rotary Joint (RJ)처럼 광섬유끼리 서로 불연속적으로 연결된 부분에서 발생할 수 있다[3]. 특히 RJ는 카테터와 시스템을 광학적으로 연결해주는데, 회전하지 않는 고정 시준기 (stationary collimator)와 관형 구조의 이미징을 가능하게 하는 나선형 스캔 (helical scan)을 위한 회전 시준기 (rotor collimator), 그리고 두 시준기 사이의 자유 공간 (free space)으로 구성된다. RJ를 구성하는 시준기는 OCT 빛과 형광 신호를 모두 전달할 수 있도록 DCF를 사용하여 제작된다. RJ의 자유 공간에서 시준기 사이의 정렬이 완벽하지 않을 경우 회전 시준기의 DCF 클래딩으로 전달된 OCT 빛이 고정 시준기의 광섬유 코어로 가이딩 될 수 있으며, 따라서 RJ는 다중 모드 OCT 카테터 시스템에서 다중 경로 아티팩트의 발생에 있어 가장 지배적인 부분이라고 할 수 있다.

다중 모드 OCT 카테터 시스템의 RJ를 구성하는 회전 시준기의 DCF 클래딩 면적을 확대하게 되면, 클래딩으로 전파되는 OCT 빛의 밀도를 낮추어 RJ의 자유 공간을 지나 고정 시준기의 DCF 코어로 커플링 되는 빛을 줄일 수 있게 되어 다중 경로 아티팩트 저감이 가능해진다. 본 연구에서는 SMF로 제작된 고정 시준기에서 회전 시준기의 DCF 코어로 커플링되던 빛이 점차 정렬이 틀어짐에 따라, 즉 DCF의 클래딩으로 가이딩되는 빛이 증가함에 따라 발생하는 다중 경로 아티팩트의 세기 (Intensity)가 증가함을 SMF 회전 시준기의 경우와 대조하고자 한다. 또한 DCF의 클래딩의 면적이 넓어질 경우, 클래딩으로 가이딩되는 빛의 밀도가 낮아짐을 시각적으로 보여주어 다중 경로 아티팩트 저감이 가능한 새로운 형태의 시준기가 적용된 다중 모드 OCT 시스템 구성에 대한 실현 가능성을 입증하였다.

2. 연구 방법

우선 RJ의 구성과 동일한 상황을 모사하기 위하여 각각 SMF와 DCF로 제작된 2가지 회전 시준기와 고정 시준기를 정렬하였으며, 이 정렬이 틀어짐에 따른 다중 경로

아티팩트의 발생과 그 세기에 대한 분석을 진행하였다. OCT 광원이 고정 시준기로 전달되고, 그 뒤 25mm의 자유 공간을 거쳐 회전 시준기로 전달되어 샘플에 도달 후 OCT 시스템으로 빛이 되돌아오며, 샘플의 경우 회전 시준기의 DCF를 0° 클리빙 (cleaving)하여 거울 샘플의 역할을 수행할 수 있도록 하였다. 본 실험을 위해서, 커스텀 제작된 bench top 형태의 고속 OCT 시스템이 사용되었고, 해당 시스템의 파장 가변형 레이저의 중심 파장은 1300nm, 스위핑 범위 (sweeping range)는 110nm이다. 고정 시준기는 GRIN 렌즈와 SMF로 이루어진 제품 (50-1310A, Thorlabs Inc., USA)을 사용하였고, 회전 시준기는 DCF와 SMF 각각에 대하여 2.5mm 직경의 Fused Silica 재질의 볼 렌즈 (ball lens)를 사용하여 직접 제작되었다. OCT의 교정단(calibration arm) 측 커넥터를 고정 시준기의 커넥터(connector)와 연결하여 간섭 신호가 생성되도록 하였다. 고정 시준기는 x, y, z축 방향 스테이지과 2축 기울기(tilt)의 미세 조정이 가능한 마운트에 고정하여 고정 시준기를 지난 평행광이 자유 공간을 지나 회전 시준기에 최대한 정렬될 수 있도록 조정하였다. 가장 정렬이 잘 이루어진 상태에서 스테이지를 움직여 정렬을 틀어갈 때의 OCT 이미지를 SMF, DCF 회전 시준기 각각에 대하여 획득하고, 정렬의 틀어짐 정도에 따른 샘플 신호 및 다중 경로 아티팩트의 크기 변화를 분석하였다.

또한 DCF의 클래딩 면적 증대를 통한 다중 경로 아티팩트 저감 효과를 확인하고자 첫 번째 클래딩 직경이 각각 125 μm , 400 μm 인 DCF의 코어 및 클래딩에 OCT 빛(1310nm)을 입사 후 각 DCF 단면을 beam profiler로 이미징 후 빛의 세기 분포를 확인하였다. 1310nm 광원은 코어 직경이 105μm인 멀티 모드 광섬유 (multi-mode Fiber, MMF)와의 스플라이싱을 통해 각 DCF로 전달된다. DCF의 끝단을 0° 클리빙 후 10X 대물렌즈와 초점 거리가 200mm인 튜브 렌즈를 사용하여 각 DCF 단면을 10배 확대된 이미지를 획득했다.

광학 시뮬레이션 소프트웨어 (Zemax simulation)을 통해 각 DCF로 제작된 회전 시준기에서 고정 시준기의 코어로 커플링 될 수 있는 회전 시준기 DCF의 유효 클래딩 면적을 구하고, 이에 해당하는 각 DCF 단면의 평균 세기 (mean intensity)를 비교하였다.

3. 연구 결과

먼저, 그림 1과 같이 DCF로 구성된 RJ 및 카테터를 사용하여 얻은 human fingertip의 OCT 이미지에서 전체적으로 흐릿하게 퍼져 있는 다중 경로 아티팩트가 관찰되었으며, 이로 인해 OCT 영상의 질을 저하시킴을 시각적으로 확인할 수 있었다.

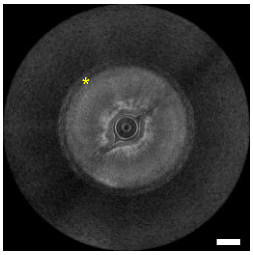


그림 1. DCF를 이용한 OCT image of a human fingertip. 다중 경로 아티팩트 (*). Scale bar : 1mm

회전 및 고정 시준기 사이의 정렬 정도와 샘플 신호, 다중 경로 아티팩트의 신호, 배경 (background) 신호를 정량적으로 분석한 결과는 그림 2와 같다. DCF 시준기 관련 이미지의 다중 경로 아티팩트에 해당하는 부분과 동일한 위치의 SMF 시준기 이미지에서 광학적으로 유의미한 간섭 신호가 감지되지 못했으므로, DCF의 클래딩이 다중 경로 아티팩트 발생의 주요 원인임을 실험적으로 확인하였다 (그림 2. a). 또한 고정 및 회전 시준기 사이의 정렬에 따라 아티팩트의 세기가 증가하는 경향성 (그림 2. b)으로 보아 회전 시준기 DCF의 클래딩에서 고정 시준기 광섬유의 코어로 커플링 되는 OCT 빛이 다중 경로 아티팩트 발생의 원인이라고 판단된다.

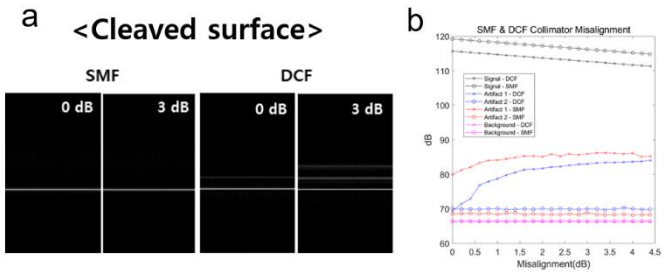


그림 2. SMF DCF 회전 시준기와 SMF 고정 시준기의 정렬에 따른 (a) OCT 이미지, (b) 신호 및 아티팩트 크기

첫 번째 클래딩 직경이 125μm 및 400μm인 DCF의 코어와 클래딩에 105μm 직경의 코어를 가지는 MMF를 사용하여 1310nm의 빛을 입사시킨 결과, 클래딩 직경이 400μm인 DCF에서의 빛의 분포가 더 분산되어 나타남을 시각적으로 확인하였다. RJ에서 고정 시준기의 코어에 커플링 될 수 있는 회전 시준기 DCF의 클래딩 영역에 대한 평균 세기 값을 구해본 결과, 클래딩 직경이 105 μm 인 DCF와 비교했을 때 충분히 낮은 값을 가졌다. 따라서 클래딩 면적이 확장된 회전 시준기를 사용할 경우, 클래딩 영역에서 빛의 밀도를 낮추어 회전 시준기의 DCF 클래딩에서 고정 시준기의 광섬유 코어로 커플링 될 수 있는 빛을 줄일 수 있으며, 이로 인해 다중 모드 OCT 카테터 시스템에서 다중 경로 아티팩트를 효과적으로 줄일 수 있는 가능성을 확인하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단 과제 (2021R1A4A1031660) 및 범부처전주기의료기기연구개발사업단 과제 (1711138039, KMDF_PR_20200901_0054-02)의 지원으로 진행되었음.

5.참고 문헌

[1] Sunki Lee et al., “Fully Integrated High-Speed Intravascular Optical Coherence Tomography/Near-Infrared Fluorescence Structural/Molecular Imaging In Vivo Using a Clinically Available Near-Infrared Fluorescence–Emitting Indocyanine Green to Detect Inflamed Lipid-Rich Atheromata in Coronary-Sized Vessels”, *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 7(4), 560-569, 2014

[2] Hamid Pahlevaninezhad et al., “A high-efficiency fiber-based imaging system for co-registered autofluorescence and optical coherence tomography”, *Biomedical Optics Express*, 5(9), 2978-2987, 2014

[3] A. Tanskanen et al., “Triple-clad W-type fiber mitigates multipath artifacts in multimodal optical coherence tomography”, *Optics Express,* 31(3), 4465-4481, 2023

P-174

확산 반사 분광법과 Deep spectral network를 이용한 불량 육류 식별 기술

이영주[1*], 조은정[2], 이유미[1], 김재관[1]
광주과학기술원 의생명공학과[1]
고려대학교 인공지능학과[2]

Identifying Counterfeit Beef using Diffuse Reflectance Spectroscopy and Deep Spectral Network

Youngjoo Lee[1*,#], Eunjung Jo[2,#], Yumi Lee[1], Jae Gwan Kim[1]
[#]These two authors contributed to equally
[1]Department of Biomedical Science and Engineering, Gwanju Institute of Science and Technology
[2]Department of Artificial Intelligence, Korea University, Korea
[*]mass3758@gm.gist.ac.kr

Abstract

This study aimed to develop a spectroscopic approach for the identification of chemically treated counterfeit beef, which is misrepresented as fresh, using sodium nitrite and colorants. A total of 60 beef samples were employed in the experiment, with half of them being manipulated to appear fresh using coloring solutions. Based on the color analysis of images taken of the surface of the beef, no substantial differences in color similarity were observed between the fresh and counterfeit beef samples. However, significant differences were detected when comparing the proportions of different myoglobin forms, which were obtained through diffuse reflectance spectroscopy. Consequently, myoglobin information served as a critical indicator for the identification of counterfeit beef. A modified deep spectral network with spectral information obtained from the meat surface and myoglobin information as the key indicator as input achieved high classification accuracy. The finding of this study offer valuable insights for the detection of counterfeit beef and underscore the significance of myoglobin as a pivotal parameter in future meat safety study.

1. 연구 배경

금전적 이득을 위해 의도적으로 소비자를 속이는 식품 사기(Food fraud) 또는 EMA (Economically motivated adulteration)는 공중 보건과 세계 경제에 중대한 영향을 미치는 심각한 문제입니다. 식료품 제조업체 협회(Grocery Manufacturers' Association)에 따르면 식품 사기로 인한 피해액은 연간 100억 ~ 150억 달러에 달하며, 이는 시중에서 판매되는 모든 식품의 약 10%에 해당하는 비용입니다[1].

다양한 식품 중에서 특히 육류 제품은 소비자의 높은 수요와 높은 판매 비용으로 인해 식품 사기의 주요 표적이 됩니다. 육류 제품에서 발생하는 식품 사기의 일반적인 유형 중 하나는 값싸고 쉽게 구할 수 있는 착색제(colorants) 또는 아질산염(sodium nitrite)을 이용하여 품질이 떨어진 육류를 가치 있는 것처럼 위장하는 것입니다. 하지만 착색제나 아질산염 중 일부는 독성 효과로 인해 소비자의 건강에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며 많은 국가에서 사용이 금지되었습니다. 하지만 이전 연구들은 주로 저렴한 육류(돼지고기, 말고기)를 소고기와 같은 고가의 제품과 혼합하는 형태의 식품 사기를 밝혀내는 것에 초점을 맞추고 있으며, 착색제 또는 아질산염이 사용된 육류를 구별하려는 시도는 거의 없었습니다. 소비자의 육류 구매 결정에서 색상의 중요성과 위에서 언급된 화학 물질들로 인한 잠재적인 건강 위험을 고려할 때, 불량 육류를 식별하고 육류 제품의 안전성을 보장해 줄 수 있는 신뢰할 만한 방법의 개발이 필요합니다.

본 연구에서는 불량 육류 식별을 위해 육류의 표면에서 획득한 확산 반사 스펙트럼(diffuse reflectance spectrum)과 육류 내부의 마이오글로빈(myoglobin) 정보에 주목하였습니다. Myoglobin은 근육 세포에 산소를 운반하는 헴 단백질로 육류의 색과 밀접한 관련이 있습니다. Myoglobin은 산화 환원 형태에 따라 색이 다른데, 육류에 대표적으로 존재하는 myoglobin은 oxymyoglobin(oxy-Mb), deoxymyoglobin(deoxy-Mb), metmyoglobin(met-Mb)으로 각각 선홍색, 적자색, 갈색을 나타냅니다.

본 연구에서는 Myoglobin 정보를 추출하기 위해 확산 반사 분광법(Diffuse reflectance spectroscopy; DRS)을 사용하였습니다. DRS는 시료의 표면에서 획득한 확산 반사 스펙트럼을 analytical photon diffusion model과 피팅하는 과정을 통해 시료 내부의 발색단(chromophores)을 정량화 할 수 있는 비침습적 광학 기법입니다. DRS는 시스템 구성이 상대적으로 간단하고, 별도의 calibration model이 필요하지 않기 때문에 매우 실용적입니다.

불량 육류 제조 시 사용되는 아질산염은 nitrosomyoglobin(NO-Mb)과 carboxymyoglobin(CO-Mb)를 일부 형성한다고 알려져 있습니다. 미오글로빈은 산화 환원 형태에 따라 가시광선 및 근적외선 영역에서 서로 다른 extinction coefficient를 가지고 있기 때문에, 이를 핵심 정보로 불량 육류를 식별하고자 하였습니다. 본 논문에선 분류 모델로 이전 연구에서 육류 신선도 분류 문제에서 탁월한 성능을 보였던 convolutional neural network(CNN) 기반의 deep spectral network(DSN)를 사용하였으며[2], 불량 육류 식별에 기여한 파장 영역을 gradient-weighted class activation mapping (Grad-CAM)을 적용하여 시각화 하였습니다.

2.연구 방법

실험을 위해 육류 샘플 60개를 2cm × 2cm × 2cm (길이×너비×두께)로 잘라 산소 투과성이 낮은 폴리에틸렌 시트로 포장하여 4 ℃ 의 저장 조건으로 13일간 보관하였습니다. 육류 샘플들은 coloring solution이 사용될 불량 육류 그룹(n=30)과 정상 육류 그룹(n=30)으로 나뉘어

졌으며, 11일째 되는날 불량 육류 그룹에 coloring solution을 사용하여 신선한 것처럼 위조하였습니다. 불량 육류 그룹에 사용한 coloring solution의 레시피는 이전 연구들을 근거로 결정되었습니다. 구체적으로는 60mg의 sodium nitrite, 149.5mg의 sodium ascorbate, 4mg의 Red No.40 food colorant 그리고 6mg의 natural squid ink colorant를 80ml의 purified water와 혼합하였습니다.

Coloring solution의 효과를 검증하기 위해 color analysis를 수행하였습니다. 불량 육류 그룹의 육류 표면을 촬영한 이미지로부터 paired t-test를 수행하였습니다. 정상 육류 그룹에서도 동일한 방법을 적용하여 coloring solution을 적용하지 않았을 때의 경우를 분석하였습니다. 또한 myoglobin 정보가 불량 육류를 식별할 수 있는 가능성이 있는지 확인하기 위해 myoglobin의 각 산화 환원 형태의 비율에 대해 통계적 분석을 진행하였습니다.

육류 샘플로부터 myoglobin 정보를 추출하기 위해 사용된 DRS 시스템은 344-1040nm의 파장 범위의 빛을 수집하는 spectrometer와 broadband light source로 구성되었습니다. DRS는 탁한 매질에서의 analytical photon diffusion model을 기반으로, 매질의 흡수 및 산란 계수를 기반으로 광원 위치에서 검출기 위치로의 확산광을 설명하며, 아래 각 수식에 대한 변수와 관련된 자세한 내용은 Farrell의 연구에서 찾아볼 수 있습니다[3].

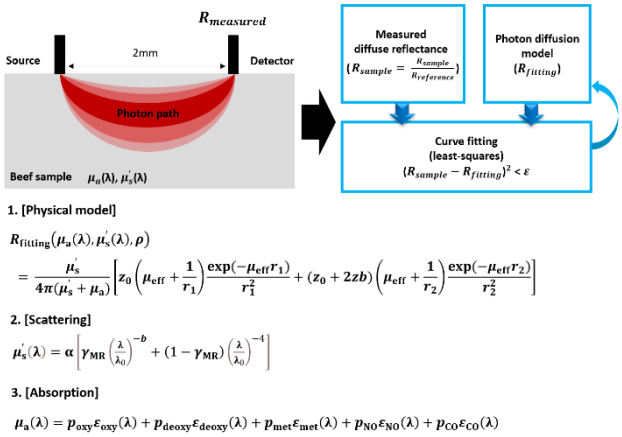


그림 1. DRS 시스템의 schematic diagram과 알고리즘

분류 모델로는 CNN 기반의 deep spectral network(DSN)가 사용되었으며, 180개의 정상 육류, 30개의 불량 육류가 모델의 훈련 및 테스트에 활용되었습니다. 훈련 및 테스트시 각 클래스의 비율은 동일하게 유지되었으며, 평가 지표로는 정확도 및 f1 score가 사용되었습니다. 마지막으로 신경망이 분류 시 activation이 크게 나타나는 영역을 시각화하기 위해 Grad-CAM을 적용하였습니다.

3. 연구 결과

본 연구에서 사용된 coloring solution의 효과는 그림 2를 통해 알 수 있다. Coloring solution이 적용된 불량 육류 그룹(Colored group)은 coloring solution이 적용된 이후(Colored Day13) red, green, blue 값에 대해 신선한 상태(Fresh Day1)와 유의미한 차이가 없는 것으로 나타났다. 반면, coloring solution이 적용되지 않은 정상 육류 그룹(Non-colored group)에서는 red, green, blue 값 모두 유의미한 차이를 보였다. 이는 coloring solution이 품질이 저하된 육류를 효과적으로 신선한 것처럼 위조했음을 의미하며, 육안 검사를 통해 불량 육류를 식별할 수 없음을 의미한다.

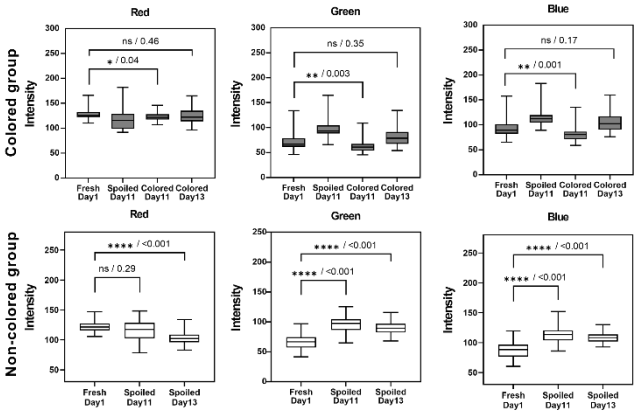


그림 2. Color analysis를 통해 얻어진 red, green, blue 값에 대해 paired t-test를 수행한 결과

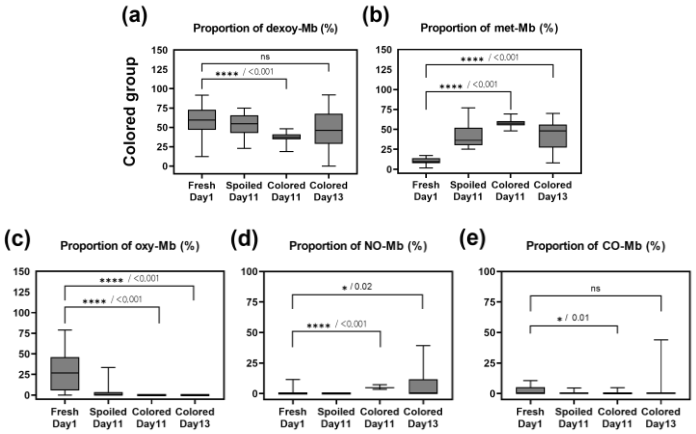


그림 3. 불량 육류 그룹(Colored)의 myoglobin 정보에 대해 paired t-test를 수행한 결과

반면, DRS를 이용하여 획득한 myoglobin의 정보 중 대다수는 (met-Mb, oxy-Mb 그리고 NO-Mb) Fresh Day1과 Colored Day13에 대해 통계적으로 매우 큰 차이를 보였습니다. 이는 색상 정보 만으로는 식별이 어려웠던 불량 육류를 DRS를 이용하여 획득한 myoglobin 정보로 식별할 수 있다는 가능성을 제시합니다. Myoglobin을 핵심 파라미터로 확산 스펙트럼과 함께 입력으로 불량 육류를 식별하는 DSN 분류 모델은 99.53%의 정확도와 0.983의 f1 score를 달성하였습니다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2023년도 광주과학기술원 Research Institute (GRI) Integrated Institute of Biomedical Research (IIRB)의 지원을 받아 수행된 연구임

5.참고 문헌

[1] Johnson, R., 2014. Food fraud and "Economically motivated adulteration" of food and food ingredients. *Congressional Research Service*, 1–40.

[2] Shin, S., Lee, Y., Kim, S., Choi, S., Kim, J. G., & Lee, K., 2021. Rapid and non-destructive spectroscopic method for classifying beef freshness using a deep spectral network fused with myoglobin information. *Food Chemistry*, 352, 129329.

[3] Farrell, T. J., Patterson, M. S., & Wilson, B., 1992. A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo. *Med Phys*, 19(4), 879–888.

P-175

발광다이오드와 3D프린터기반 광역학 치료시스템의 기초연구

이언진[1] , 최세운[1*]
국립금오공과대학교 메디컬IT융합공학과[1]

Exploring a Photodynamic Therapy System Using Light-Emitting Diodes and 3D Printing Technology

Eonjin Lee[1], Se-woon Choe[1*]
Department of Medical IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Korea[1]
*sewoon@kumoh.ac.kr

Abstract

Photodynamic therapy is a cancer treatment that works alongside existing treatments. It involves using photosensitive agents and light irradiation from sources such as lasers and LEDs to produce active oxygen, which kills cancer cells. Although effective, lasers are expensive and directional, making them less accessible for some patients. To address this, we developed an LED-based irradiation system that can control light output and maintain a stable temperature through the use of a heat sink. Our tests showed that the system could effectively target and kill cancer cells in specific areas using a specially designed mask. By using this system, we hope to reduce the burden of high cancer treatment costs for patients.

1. 연구 배경

암은 여전히 생명을 위협하는 질병 중 하나이다. 다양한 암 치료방법이 제안되고 있지만 현재 가장 많이 이용되는 것은 암 절제술이다. 절제술과 화학요법, 방사선요법은 기존 암치료에 주로 이용되는 대표적인 치료방법이며, 기존 치료방법의 부작용을 보완하기 위해 많은 연구가 진행되고 있는 광역학요법, 광열요법 등은 현재는 단독으로 사용하기에는 무리가 있어 절제술을 진행한 이후에 잔여 암조직을 제거할 때 이용되고 있다[1].

광역학요법 (Photodynamic Therapy, PDT)은 광감각제 (Photosensitizer, PS)를 투여한 후에 특정 파장대의 광원을 조사하여 암세포를 사멸시키는 치료방법이다[2]. 광역학요법에 사용되는 광감각제는 특정 광원에 반응하는 특징을 가지며 광원과 만나 활성산소를 생성해 암세포를 사멸시킨다. 주로 사용하는 광감각제의 예로는 5-aminolevulinic acid(5-ALA), Chlorin e6(Ce6), Purpurin 18, Methylene blue(MB) 등이 있다. 광원을 이용한 치료방법이므로 비교적 표피층에 위치한 피부암, 유방암, 자궁경부암 등에 이용되고 있다[2-3].

치료에 주로 사용되는 광원으로는 레이저와 LED(Light Emitting Diode) 등이 있다. 레이저는 다양한 유형의 활성매질로 구성되어 있어 전류를 통과시켜서 빛을 발생하는 광원이다. 레이저의 특징으로는 단일 파장대를 가지고 지향성이 높으며 파장이 일정하다는 장점이 있지만 비싸며 온도에 민감하다는 단점을 가지고 있다. LED는 PN접합으로 형성된 다이오드로 분극되어 전위 장벽을 넘은 후 장치 내의 전공과 재결합으로 광자가 방출되어 발광한다. 좁은 파장대를 가지며 지향성이 낮지만 가격이 저렴하고 휴대할 수 있다[4-5].

추가적으로, LED는 전류가 흐르면 열로 인하여 필요한 전류가 증가하게 되므로 LED 구동 회로는 정전류 회로(Constant Current, CC)가 필수적이다. 또한, 정전류 회로를 이용하면 제품의 온도와 주변 온도에도 안정적이며, 과전류로 인한 소자손상을 방지할 수도 있다[6-8].

본 논문에서는 광학치료요법에 주로 이용하는 레이저를 대체가능한 LED 자극 시스템을 개발하고자 한다. 개발한 LED 자극 시스템이 레이저와 같이 국소적 부위에 사멸이 가능한지 확인하기 위해서 자궁경부암 세포에 광감각제 Ce6를 처리하여 레이저와 개발한 LED 자극 시스템과 모양 마스크 이용해 광조사를 진행한 후 형광 이미지를 통해 결과를 비교하였다.

2.연구 방법

광자극 시스템은 정전류회로로 설계한 후 가변저항을 부착하여 광전력을 조절하도록 제작하였다. LED(Photron, Korea)에는 추가적으로 방열판을 부착하여 발열안정성을 높혔다. 광조사프레임을 Solidworks(Dassault Systemes) 를 이용해 모델링하였으며 광조사가 국소적인 부위에 조사될 수 있도록 원,타원,세모,네모 총 4개의 임의의 모양으로 마스크도 모델링하여 3D프린터(Cubicon single plus 3DP-310F,Korea)를 이용하여 출력하였다.

실험을 시작하기 전에 Red Tide Spectrometer(USB-650, Ocean Optics, United States)를 이용하여 사용하는 레이저(Melles Griot, United States)와 LED의 파장대역를 측정하였다(그림1). 레이저는 637nm가 측정되었고 LED는 638nm가 최대 파장대로 측정되었다. 추가로 Chlorin e6를 UV-Vis spectrometer (Nano-MD, Scinco, Korea)를 이용하여 흡광도를 측정하였다(그림2). 그림1과 그림2를 비교해 보았을 때 광역학효과가 일어나기에 광원과 광감각제가 적합한 것으로 확인되었다.

실험에는 자궁경부암세포인 HeLa를 이용하였다. 96well에 HeLa 세포를 48시간동안 인큐베이터에서 배양한 후 Ce6를 3시간동안 처리해 주었다. 그 후 레이저와 LED를 이용하여 5분간 광자극을 인가해 주었다. 자극 활성화를 기다리기 위해 인큐베이터에서 하루동안 배양 후 두가지 방법으로 세포의 사멸결과을 확인하였다.

정성적인 이미지를 확인하기 위해 형광 현미경을 이용하여 획득하였다. 형광염색약은 살아있는 세포를 염색하는 Calcein AM (Invitrogen, USA)과 죽은 세포를 염색하는 Propidium Iodide (PI, Invitrogen, USA)를 이용하여 30분동안 인큐베이터에서 반응시킨 후 이미지를 획득하였다.

정량적인 측정은 CCK-8 assay(Cell Counting Kit-8/WST-8,

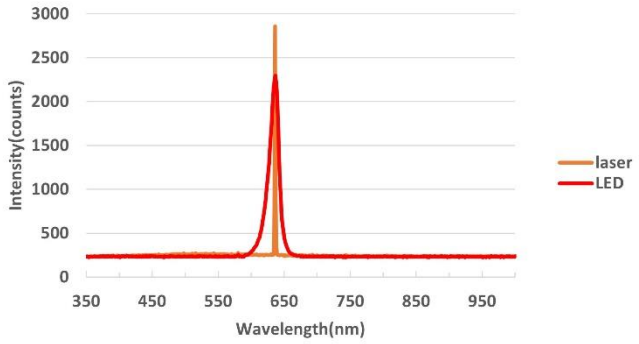


그림 1. 레이저와 LED 파장대역 측정

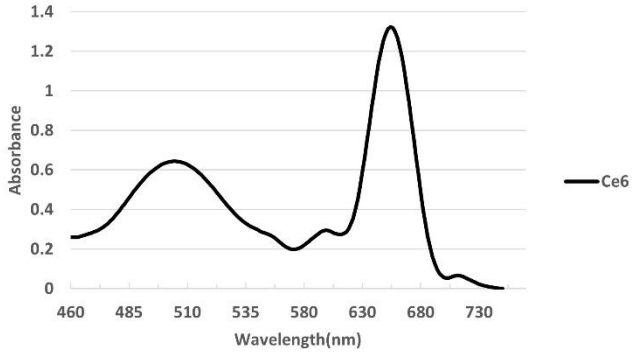


그림 2. Ce6 흡광도 측정

Abcam)을 이용하여 2시간동안 인큐베이터에서 반응시킨 후 Microplate reader(Synergy HT, BioTek)로 세포 생존율을 측정하였다.

3. 연구 결과

본 실험을 진행하기 전에 적합한 Ce6의 농도, 처리시간을 실험을 통해 5 μM 과 3h으로 설정해 주었다. 실험결과, 대조군의 경우에는 세포사멸이 일어나지 않아 PI의 붉은 염색을 확인할 수 없었으며 5μM, LED와 레이저 대조군의 경우에 기본 대조군의 비해 PI염색이 조금 증가한 것을 볼 수 있었지만 이는 CCK-8 assay로 확인해 보았을 때 세포사멸에 큰 영향을 끼치지 않았다. Ce6를 처리하고 레이저를 조사해준 실험군의 경우 레이저의 조사 반경과 같이 원형의 국소적 사멸부위를 확인할 수 있었다. 마스크를 이용하지 않는 Ce6 5 μM + LED 실험군의 경우 LED가 발산하기 때문에 Well 내의 모든 세포가 사멸하여 Calcein AM의 초록색의 형광이 관찰되지 않았다. 마스크를 이용한 Ce6 5μM +LED실험군의 경우에는 제작한 마스크의 모양인 원, 타원, 세모, 네모로 총 4가지의 사멸모양을 확인하였으며 이는 마스크를 이용하여 국소부위에 사멸을 나타낼 수 있음을 증명한다.

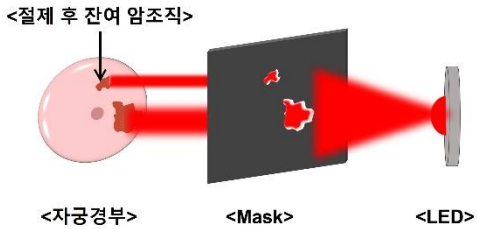


그림 3. 마스크 LED 시스템을 이용한 치료방법 기대도

결과적으로 기존 LED는 지향성이 부족하여 원하지 않는 부위에도 광조사가 진행되기 때문에 레이저를 대신하여 광역학 치료에 단독으로 사용하기에는 어려움이 있었다. 제작한 마스크를 LED와 함께 이용하였을 때는 원하는 모양으로 세포의 사멸이 가능한 것으로 보아 암 조직이 분포한 모양으로 마스크를 제작하여 그림3과 같이 LED 이용한다면 낮은 비용으로 치료효과를 높일 수 있을 것이라고 기대된다. 또한 높은 가격인 레이저를 대신하여 보다 저렴한 마스크 LED 시스템 개발을 통해 높은 암치료비용의 부담을 줄일 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

This work was supported in part by the National Research Foundation of Korea (NRF) Grant funded by the Korean Government (MSIT) [NRF-2019R1F1A1062397] and project for Industry-University-Research Institute platform cooperation R&D funded by Korea Ministry of SMEs and Startups in 2022 (S3310765).

5.참고 문헌

[1] X. Jin, S. Yao, F. Qiu, Z. Mao, and B. Wang, "A multifunctional hydrogel containing gold nanorods and methylene blue for synergistic cancer phototherapy. " *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects,* Vol. 614, 126154, 2021

[2] J. H. Correia, J. A. Rodrigues, S. Pimenta, T. Dong, and Z. Yang, "Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions." *Pharmaceutics*, Vol. 13, No. 9, 1332, Aug. 2021

[3] M. Luo, H. Li, D. Han, K. Yang, and L. Kang, "Inhibition of autophagy enhances apoptosis induced by Ce6-photodynamic therapy in human colon cancer cells, " *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, Vol. 36, 102605, 2021.

[4] M.E.A. Chaves, A.R. Araújo, A.C.C. Piancastelli, and M. Pinotti, "Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED." *An Bras Dermatol,* Vol. 89, NO.4, p616-623, 2014

[5] M.M. Kim, and A. Darafsheh, "Special Issue Invited Review: Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy." *Photochemistry and Photobiology,* Vol. 96, NO.2, p280-294, 2020

[6] C.Y. Mang, and W.S. Lee, "A CV·CC Concurrent-Controled LED Converter", *Journal of The Institute of Electronics Engineers of Korea*, Vol. 49, NO. 11. 2012

[7] C. M. Bourget, "An Introduction to Light-emitting Diodes. " *HortScience horts* Vol. 43, NO. 7, p1944-1946, 2008

[8] K. Cho, and S. Choe, “Basic study on proliferation control of cancer cells using combined ultrasound and LED therapeutic module,” *Journal of the Korea Institute of Information and Communication Engineering*, Vol. 22, No. 8, p1107-1113, 2018

GANs 기반 딥러닝 스펙클 변화 광간섭 단층 영상

뉴엔 티 반[1], 레 트란 닷[1], 이창호[1,2*]

인공지능융합학과 전남대학교[1], 핵의학과 전남대학교 & 화순전남대학교병원[2]

Deep learning speckle variance optical coherence tomography based on generative adversarial networks (GANs)

Thi Van Nguyen[1], Thanh Dat Le[1], and Changho Lee[1,2*]

[1]Department of Artificial Intelligence Convergence, Chonnam National University,
[2]Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Medical School & Hwasun Hospital, Hwasun, Korea
[*]ch31037@jnu.ac.kr

Abstract

Speckle variance optical coherence tomography (SvOCT) is a non-invasive imaging technique that has the capacity to provide the speckle variance information across the movement of molecules in biological tissues. By calculating the interline or interframe of the intensity-based structural OCT images, SvOCT images can visualize the changing of biological tissue condition. However, the current SvOCT image process requires the heavy calculation. To overcome this limitation, we employed the generative adversarial networks (GANs). As a result, the GANs could reduce time and deal with the complex computation of speckle variance with the average structural similarity (SSIM) index measure and UQI (universal image quality index) values fluctuating from 0.73 to 0.81 and from 0.84 to 0.93, respectively.

Keyword: *Speckle variance OCT (SvOCT), Deep learning, Generative adversarial networks (GANs)*

1. Research background

Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive and a powerful imaging technique that allows for the visualization of microscale cross-sectional morphological and functional tissue characteristics, while preserving the integrity of biological tissue. To observe the moving molecules in biological tissue, speckle variance optical coherence tomography (SvOCT) can estimate the difference in a solid and fluid component of molecules across the variance time-dependent scattering properties, which depicts the intrinsic contrast in speckle variance. As a general principle, the speckle between frames or lines can be used to quantitatively measure the changes in speckle patterns over time caused by moving molecules in biological tissues. However, the current speckle variance extracting algorithms requires a heavy calculation to process the SvOCT images [1]. Therefore, we proposed the GAN models, including supervised (Pix2Pix) and unsupervised (CycleGAN and AttentionGAN), to solve this drawback.

2. Methods

a) Hardware systems

In our experiment, we used configuration of the SS-OCT system as shown in the Fig.1 [2]. The laser source was operated at a 1060 nm of central wavelength and 100 nm of spectrum bandwidth. In order to taking advantage of the laser rate, whole data that has been recalibrated can be saved of 100 Hz per A-scan for each frame. The axial and lateral spatial resolutions were measured, respectively, and found to be 6.7 μm and 8.5 μm.

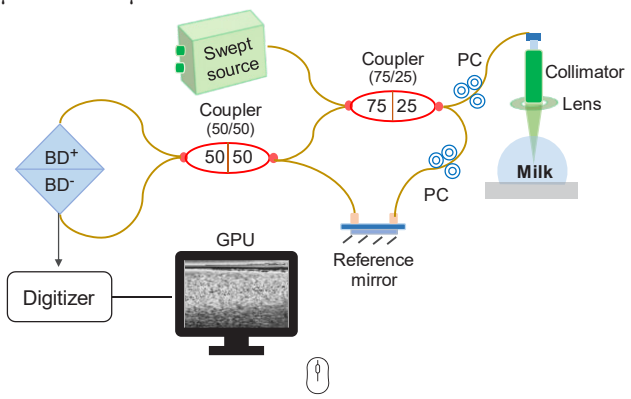


Figure 1: Schematic of the SS-OCT system. OL, Objective lens; LS, laser source; BD, balance detector; PC, polarization controller; RM, Reference mirror; LC, Laser controller; OFC, Optical fiber coupler; C, Collimator.

b) Traditional method

Speckle variance images was made by calculating variance in the structure pixel intensity (I_{ijk}) across the number (N) of B-scan images at the same spatial position. In this way, SvOCT images microsample was calculated the interline or interframe speckle variance of the intensity via OCT structure.

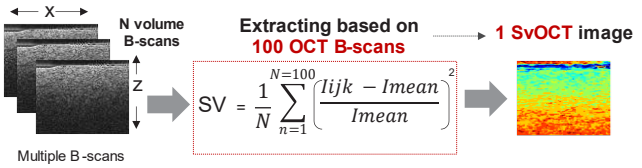


Figure 2: The diagrame extract SvOCT images in traditional method.

c) Deep learning approaches

We performed the deep learning algorithms with three GANs models. The purpose of training GAN models is to acquire the distribution characteristic from original images, which can be used to generate realistic images from the learned distribution. In our experiment, we used both supervised and unsupervised for creating synthesis images, then that outcome was compared to show the performance for each model type. This study used the supervised method with Pix2Pix and the unsupervised method (CycleGAN and AttentionGAN). To generate the overview for whole method, the base-line architect of each model was presented in **Fig.2.**

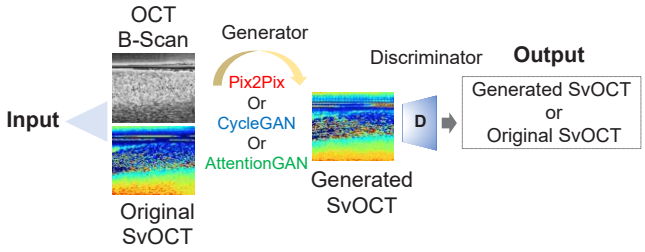


Figure 2: Deep learning process training

d) Sample experiment

We chose 4 time points to correspond to the coagulation process of the milk sample, which shows the changing of speckle contrast across time after being affected by the laser source in **Fig. 3.**

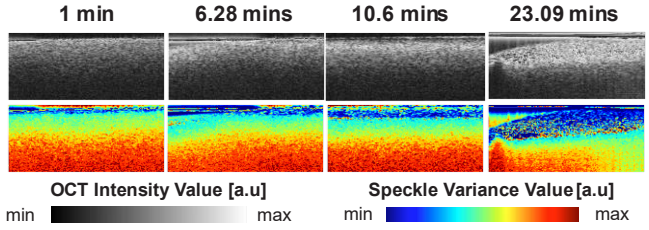


Figure 3: Milk coagulation process with SvOCT and OCT images.

3. Results

The **Fig.4** shows the images after training by GANs models. These sub-figures show the Pix2Pix (supervised model) outperformance with CycleGAN, and AttentionGAN (unsupervised model). To verify the performance of the deep learning model, we use structural similarity (SSIM) index measure and UQI (universal image quality index) values to show the ability to replace the original. We compared the processing time with these GANs models for image quality metrics between the original and generated SvOCT. To measure image quality metrics, we calculated from 500 frames for each point time (each frame has 256×256 pixels). In these results, we achieve the average image quality metrics with SSIM and UQI values of approximately 0.77 and 0.89, respectively. The SSIM and UQI higher values, closer to 1, where 1 would indicate an identical image, show higher structural similarity with the original images. After comparing the images visually, it could be shown the ability learning of deep learning model. That evaluation results demonstrated that the synthetic SvOCT images can potentially serve as substitutes for original SvOCT images. As we can see, the SSIM and UQI values were as good as the deep learning approach, which is consistent with their visual quality.

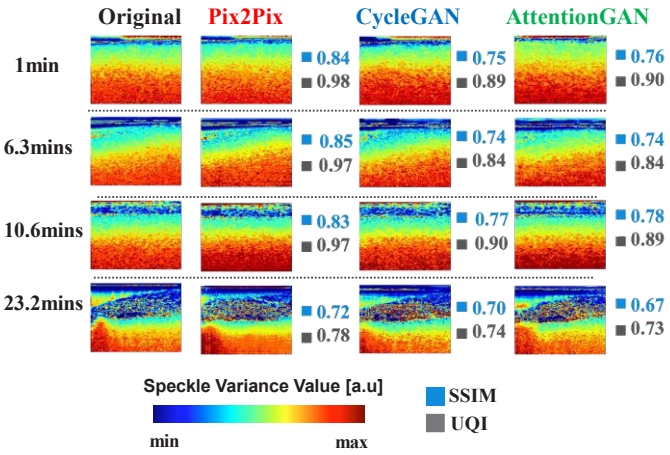


Figure 4: The geneared SvOCT images and SSIM and UQI values between original SvOCT and generated SvOCT images.

In conclusion, our work demonstrated that the Pix2Pix, CycleGAN, and AttentionGAN models could generate realistic SvOCT images from the original OCT image. Thus, the deep learning approach could reduce the cost and complexity. We will apply this approach to *in-vivo* experiments, then compare the performance between those datasets.

4. Acknowledgements

This work was supported in part by National Research Foundation of Korea (NRF) (NRF-2022R1I1A3068823 and NRF-2022M3A9E4017151)

5. References

[1] K. K. C Lee *et al.*, "Real-time speckle variance swept-source optical coherence tomography using a graphics processing unit," *Biomedical Optics Express, Vol. 3, Issue 7, pp. 1557-1564*, vol. 3, no. 7, pp. 1557–1564, Jul. 2012, doi: 10.1364/BOE.3.001557.

[2] C. Lee, G. Cheon, D.-H. Kim, and J. U. Kang, "Feasibility study: protein denaturation and coagulation monitoring with speckle variance optical coherence tomography," *https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.12.125004*, vol. 21, no. 12, p. 125004, Dec. 2016, doi: 10.1117/1.JBO.21.12.125004.

P-177

생성형 적대 신경망과 결합된 SFDI 및 LSI 기반의 조직 괴사 예측 알고리즘 구현

김형범[1], 전수진[1], 서은빈[1], 김서진[1], 임남규[2], 박일용[1,*]

[1]단국대학교 의과대학 의공학교실

[2]단국대학교병원 성형외과

IMPLEMENTATION OF TISSUE NECROSIS PREDICTION ALGORITHM BASED ON SFDI AND LSI COMBINED WITH GENERATIVE ADVERSARIAL NETWORK

Hyeongbeom Kim[1], Soo Jin Jeon[1], Eunbin Seo[1], Seojin Kim[1], Nam Kyu Lim[2], Ilyong Park[1,*]

[1]Biomedical Engineering, College of Medicine, Dankook University, Korea

[2]Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Dankook University Hospital, Korea

*piyong@dankook.ac.kr

Abstract

In this study, we implemented an NPI algorithm that simplified the process at analysis using a Generative Adversarial Network (GAN) model. The SFDI analysis process of demodulation, calibration, and optical properties fitting was replaced with a GAN model to improve analysis time. Also, a regression model for NPI calculation was used instead of the chromophore concentration fitting process and the necrosis prediction index (NPI) calculation process. As a result, the implemented NPI algorithm using a regression model combined with the GAN model has been compared with our previous NPI one.

1. 연구 배경

공간주파수영역영상(spatial frequency domain imaging, SFDI) 기법은 조직이나 혼탁한 매질(turbid media)의 반사율(diffuse reflectance) 정보로부터 흡수계수(absorption coefficients) 그리고 감소산란계수(reduced scattering coefficients)를 획득할 수 있는 기법이며, 특히 조직에서 측정된 흡수계수는 chromophore 농도 추정을 통해 헤모글로빈(deoxy-hemoglobin, Hb) 농도와 산소헤모글로빈(oxy-hemoglobin, HbO_2) 농도 같은 조직의 구성성분 관련 정보를 획득할 수 있다[1]. SFDI는 위와 같은 정보들을 비접촉식, 넓은 영역에 대해 정량적으로 획득할 수 있는 기법이기 때문에 피부조직에 발생되는 여러 병변에 대한 진단 연구에 많이 활용되어지고 있다[2]. SFDI와 더불어 많이 활용되고 있는 레이저 스펙클 영상(laser speckle imaging, LSI) 기법은 유체 속도에 따라 흐릿해지는 스펙클 패턴의 특징을 이용하여 혈류의 흐름을 비접촉식, 넓은 영역에 대해 정량적으로 획득할 수 있는 장점을 지닌다.

본 연구팀은 SFDI로 측정되는 Hb, HbO_2 등의 chromophore 농도들과 LSI로 획득가능한 혈류 흐름 정보인 speckle flow index (SFI)를 활용하여 피판술(skin flap surgery) 후 피부조직의 괴사를 조기에 예측할 수 있는 지표인 괴사 예측 지수(necrosis prediction index, NPI)를 개발하였고 동물실험을 통해 괴사 조기 예측 가능성을 확인했다[3]. 그러나 개발된 시스템을 임상에 적용하기엔 SFDI, LSI 분석 과정의 속도개선이 필요했으며, NPI의 추정 알고리즘 역시 고속화 될 필요가 있었다. 따라서, 앞선 연구를 통해 NPI 추정 알고리즘과 SFDI 분석 과정 중 하나인 발색단 농도 추정 알고리즘을 딥러닝 모델로 구현하였으며, 기존 알고리즘 대비 10배 가량의 분석 성능 향상을 확인한 바 있다. 그러나 SFDI 분석과정은 여전히 고전적인 방법인 복조, 교정, 광학적 특성 피팅의 과정을 거쳐 흡수계수와 감소산란계수를 획득하며 이때 소요되는 분석 시간은 여전히 길어 임상시험을 위해선 개선이 필요하다.

최근 SFDI 연구에서는 Generative Adversarial Network (GAN) 모델을 이용하여 분석과정을 단순화하고 속도를 개선하는 연구가 진행되었다[4]. 본 연구에서는 이런 GAN 모델을 NPI 분석 과정에 적용하여 광학적 특성 추정 방법을 개선하고 NPI의 분석 정확도 및 분석 시간 개선을 확인하였다.

2.연구 방법 및 결과

본 연구에서 SFDI와 LSI 데이터를 획득하기 위해 사용된 SFDI/LSI 통합 시스템은 그림 1과 같으며, digital micromirror device (DMD) 기반의 적외선 digital light processing (DLP) 프로젝터, 스펙클 패턴 생성을 위한 레이저 광원 및 ground glass diffuser, optical bandpass filter가 부착된 카메라, 영상처리 및 획득을 위한 컴퓨터로 구성된다.

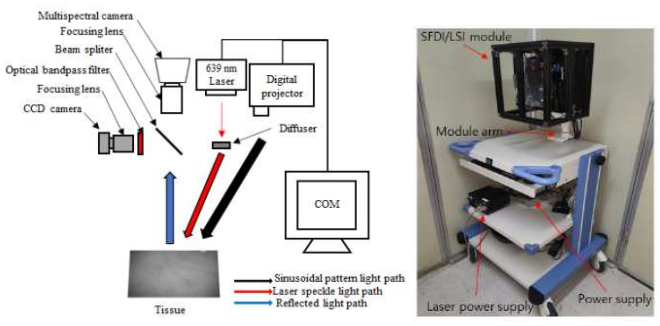
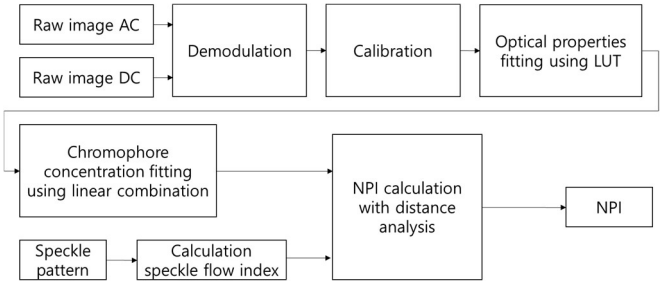
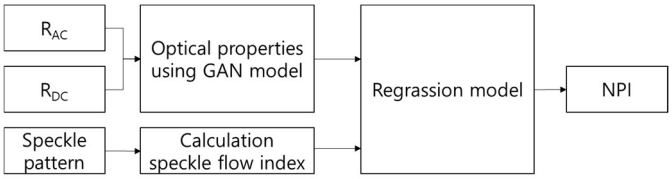


그림 1. SFDI/LSI 통합시스템의 (a) 구성도 및 (b) 실제 구현된 모습



(a)



(b)

그림 2. NPI 추정 알고리즘. (a)는 기존에 구성된 NPI 추정 알고리즘. (b)는 딥러닝 모델을 활용한 개선된 구조의 NPI 추정 알고리즘.

NPI 추정 알고리즘은 기존 그림 2.(a)와 같이 SFDI와 LSI 분석과정, NPI 계산 알고리즘을 단계적으로 거치는 과정에서 그림 2.(b)와 같이 SFDI 분석과정은 GAN 모델 기반의 딥러닝 알고리즘으로 속도 및 구조를 개선하고 chromophore concentration과 NPI 계산 알고리즘은 regression model로 구성하여 속도 개선을 진행하였다.

구현된 딥러닝 모델 성능 평가를 위해 기존 실험을 통해 획득한 마우스 피판술 데이터를 이용하여 학습을 진행하였으며 1일차 데이터를 활용하여 기존 알고리즘으로 계산된 NPI 값과 개선된 알고리즘으로 계산된 NPI 값을 비교하였다. 실험 결과 비교를 통해 개선된 NPI 알고리즘이 기존의 알고리즘의 NPI 추정값과 유사하면서도 더 나은 처리 속도를 가질 수 있는지 확인하였다.

추후 추가적인 연구 및 학습 데이터 확보를 통해 개선된 NPI 알고리즘 내 딥러닝 모델의 정확도 개선을 진행할 예정이며 딥러닝 모델의 구조를 효율적으로 변경하여 분석속도를 더 개선할 예정이다. 이를 통해 임상 적용 가능한 수준의 조직 괴사 조기 예측 알고리즘을 개발하고자 한다.

3. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 이공분야 개인기초연구사업 성과임. (NRF-2022R1F1A107377211)

4.참고 문헌

[1] David J. Cuccia et al, “Quantitation and mapping of tissue optical properties using modulated imaging,” J. of Biomedical Optics, Vol. 14, No. 2, pp 1-13, 2009

[2] Lele Lyu, Hyeongbeom Kim et al, “The application of SFDI and LSI system to evaluate the blood perfusion in skin flap mouse model,” Lasers in Medical Science, Vol. 37, PP. 1069-1079, 2022

[3] 박일용, 김형범, 모지훈, 정필상. (2021). 특허등록제 10-2340152. 충청남도 천안시: 특허청.

[4] Mason T. Chen et al, “GANPOP: Generative Adversarial Network Prediction of Optical Properties From Single Snapshot Wide-Field Images,” *IEEE Trans Med Imaging*, Vol. 39, No. 6, pp. 1988-1999, 2020

췌관 선암종 종양 미세 환경의 생체 내 종단 시각화

Stephani Edwina Lucia[1,2] , 홍수정[2,3], 김필한[1,2,3,*]
KAIST 의과학대학원[1], KI 헬스사이언스연구소 (KIHST)[2], KAIST 나노과학기술대학원[3]

In vivo longitudinal visualization of pancreatic ductal adenocarcinoma tumor microenvironment

Stephani Edwina Lucia[1,2], Sujung Hong[2,3], Pilhan Kim[1,2,3,*]
[1]Graduate School of Medical Science and Engineering,
[2]KI for Health Science and Technology (KIHST)
[3]Graduate School of Nanoscience and Technology
Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, Korea
*pilhan.kim@kaist.ac.kr

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), one of the deadliest malignancies, has a specific fibrotic milieu that acts as a barrier, decreasing the therapeutic efficacy of most anti-cancer treatments. Treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) has also yielded poor outcomes in the treatment of PDAC. As a result, investigating the PDAC tumor microenvironment using relevant preclinical models has been extensively conducted. This study aimed to develop a technique for longitudinally visualizing the pancreas in the orthotopic PDAC mouse model using a pancreas imaging window. Over several days, we were able to obtain longitudinal repeated imaging of the PDAC microenvironment, observing tumor development, morphological and molecular change of tumor-associated blood vessels at the same place in an orthotopic Panc02 mouse model.

1. 연구 배경

The most prevalent kind of pancreatic cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), is a very fatal disease that accounts for more than 90% of pancreatic cancer diagnosis. PDAC has a 5-year survival rate of 8% at all stages, despite the availability of treatment with chemotherapy, radiation, and/or surgery [1]. The desmoplastic reaction, which acts as a physical barrier and limits the transport of medication, cytotoxic and effector T cells, and targeted agents into the tumor, is one of the reasons that contribute to the poor prognosis of PDAC. Furthermore, these characteristics were linked to an immunological quiescent tumor microenvironment (TME), which was assumed to be the reason of immunotherapy failure for PDAC, particularly immune checkpoint inhibitors (ICIs). Treatment with ICIs has yielded remarkably favorable outcomes in the treatment of numerous forms of cancer, but has yielded largely unsatisfactory results in the treatment of PDAC [2]. The underlying mechanism of the low efficacy of immunotherapies with ICIs remains mostly unclear, and a more in-depth study of the PDAC tumor microenvironment is needed to uncover the complex underlying mechanism.

Ex vivo observation has been used mostly in preclinical investigations utilizing the PDAC animal model, providing relatively little understanding of spatiotemporal dynamic changes across time at the cellular and molecular levels. Direct in vivo dynamic observation is heavily needed in preclinical animal models to evaluate the very complicated and constantly changing TME of PDAC. A continuous longitudinal study of the TME of PDAC will also be appropriate for evaluating the efficacy of potential TME-targeted treatment drugs. This work used a pancreatic imaging window approach to visualize the pancreas longitudinally in the orthotopic Panc02 mouse model of PDAC. We successfully and longitudinally observed PDAC proliferation, desmoplastic response, vascular remodeling, and the formation of high endothelial venules (HEVs) at the same location for several days.

2.연구 방법

Research plan for this work has been approved by IACUC with approval number KA2021-063. For longitudinal observation of the pancreatic tumor microenvironment, the orthotopic modeling methods were combined with the pancreas window implantation. The pancreas imaging window (Fig. 1a) was developed to isolate the pancreas tissue from nearby bowel movement and maintain its position in the imaging window, allowing for repetitive observation of the same region of the pancreas. The illustration of pancreas window can be seen on Fig. 1b and 1c. To do the orthotopic mouse model, the surgical technique previously developed was used [3]. This study specifically utilized Panc02-GFP cells for the orthotopic pancreas tumor model. Two million Panc02-GFP cells in 10 μl of Matrigel were injected into the pancreas of a C57BL/6J mouse. After the pancreatic tumor cells were injected and the imaging window was implanted, the mouse was put back in the cage to recuperate from the procedure. Longitudinal imaging of the mouse began 6 days after surgery to allow the Matrigel to dissolve and the tumor to develop. A video-rate dual-mode laser-scanning two-photon and confocal microscopy equipment was used to image the PDAC microenvironment. Before imaging, anti-CD31 and anti-MECA79 antibodies conjugated with fluorophores, Alexa Flour 555 and Alexa Flour 647, respectively were injected to visualize vascular endothelial cells and high endothelial venules (HEVs). The mouse was then positioned under the objective lens on a motorized XYZ stage with a customized window holder (Fig. 2a and b). During the imaging, the mouse's body temperature was maintained at 37°C by placing a heating pad under the mouse.

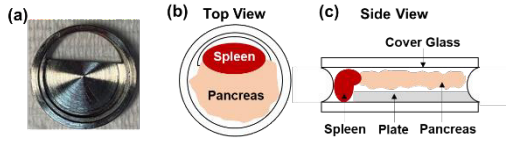


Figure 1 a) Pancreas window. Illustration of pancreas window with pancreas and spleen b) top view and c) side view

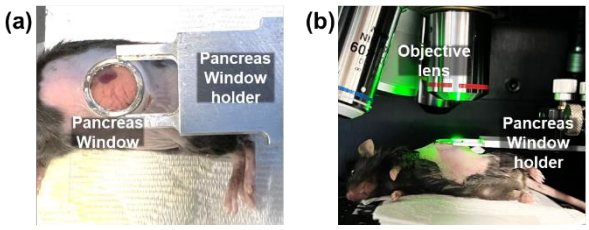


Figure 2 Imaging set up of the pancreas window method a) top view and b) side view

3. 연구 결과

In this work, we incorporated the pancreatic imaging window with orthotopic pancreas tumor models to observe tumor growth and tumor microenvironment at the inoculation site of tumor cells. On the day of the procedure, the location of the tumor cells could be identified as a transparent part within the pancreas. This transparent portion fades away gradually, and the developing tumor can be seen through the imaging window for several days (Fig. 3a). In this study, we performed in vivo longitudinal imaging at the same region in the pancreas and successfully observed the development of Panc02-GFP tumor and the changes in the tumor-associated blood vessels over time. Interestingly, we discovered the development of MECA79-targeted-PNAd expressing high endothelial venules (HEVs) in the peri-tumor from day 7 to day 10 (Fig. 3b).

HEVs are specialized blood vessels characterized by plump endothelial cells that facilitate lymphocyte homing in secondary lymphoid organs. HEVs have been discovered in non-lymphoid tissues, including tumor tissue, under chronic inflammatory circumstances. Tumor-associated HEVs (TA-HEVs) could enhance lymphocyte recruitment into the tumor site, which has been reported in various cancer types and associated with a favorable prognosis. By using the pancreas window with the orthotopic PDAC mouse model, we successfully visualized the development of TA-HEVs over time. However, the ability of these MECA79-labeled TA-HEVs to facilitate lymphocyte homing to the tumor site and reverse the TME of PDAC requires further investigation. Nonetheless, this imaging method can serve as a useful tool for developing novel therapeutics to promote lymphocyte recruitment to the tumor stroma and boost immune response against the tumor.

Additionally, we also observed desmoplastic reaction increasing as the tumor growth (Fig. 4). One of the hallmarks of PDAC is the fibrotic microenvironment, which acts as a mechanical barrier that impairs the drug delivery and support anti-tumor microenvironment. Here, we managed to observe the progression of collagen deposition for several days. The collagen deposition was found to be developed on the tumor periphery rather than inside the tumor.

Here, our findings provide a direct in vivo cellular-level observation of the pancreatic tumor microenvironment over several days. This method allowed for stable longitudinal observation of the pancreas tumor at the same site for up to 10 days, revealing dynamic changes in the TME with tumor growth such as the remodeling of tumor vessels, the formation of HEVs, and collagen deposition in the peri-tumor region. This intravital longitudinal imaging method can be used to further study the role of HEVs in the tumor microenvironment and the effects of immunotherapy treatment at a cellular level.

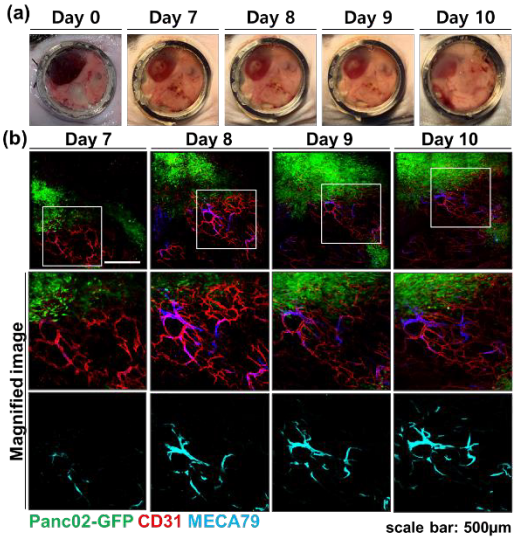


Figure 3 a) Pancreas window with the pancreas that has been injected with tumor cells and the tumor growth from day 0 until day 10. b) (top) tumor microenvironment condition up to 10 days (Green: Panc02-GFP cells, Red: blood vessel (CD31), Blue: HEVs (MECA79)), (middle) magnified images of the top figures. (bottom) HEVs development.

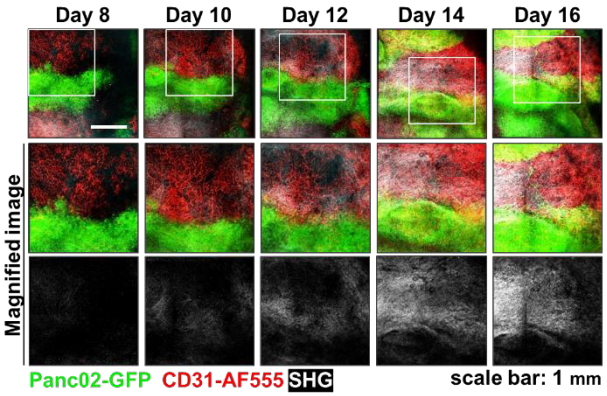


Figure 4 (top) tumor microenvironment condition up to day 16 (White: SHG signal/collagen), (middle) magnified image of the top figures, (bottom) collagen development.

4. Acknowledgements

This research was supported by National Research Foundation of Korea (NRF). (NRF-2020R1A2C3005694.

5.참고 문헌

[1] E. Meslar, “Pancreatic adenocarcinoma,” *JAAPA*, vol. 33, no. 11, pp. 50–51, 2020.

[2] R. E. Royal *et al.*, “Phase 2 trial of single agent ipilimumab (Anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma,” *J. Immunother.*, vol. 33, no. 8, pp. 828–833, 2010.

[3] I. Park, S. Hong, Y. Hwang, and P. Kim, “A novel pancreatic imaging window for stabilized longitudinal in vivo observation of pancreatic islets in murine model,” *Diabetes Metab. J.*, vol. 44, no. 1, pp. 193–198, 2020.

P-179

잔청 보존을 위한 스테로이드 전달용 3D 인공와우 전극 어레이 개발

최종진[1], 장정훈[2], 장종문[1*]

한국재료연구원 기능세라믹 연구실[1] , 아주대학교병원 이비인후과

Development of 3D cochlear implant electrode array for steroid delivery to preserve residual hearing

Jong-Jin Choi[1], Jeong Hun Jang[2], Jongmoon Jang[1*]

[1]Korea Institute of Materials Science, [2]Department of Otolaryngology, Ajou University School of Medicine

*jongmoon@kims.re.kr

Abstract

Electrode implantation trauma from cochlear implants can impair residual hearing. Preservation of residual hearing is a major challenge and topical administration of steroids remains one of the most promising methods, but remains a challenge. Here, a cochlear electrode array consisting of a microfabricated flexible electrode array and a 3D-printed microscaffold for steroid storage is reported. First, the device is demonstrated without loaded drugs by measuring electrically evoked brainstem auditory responses in the cochlea in an animal model. Second, we coated the scaffolds with polylactic-co-glycolic acid-encapsulated steroids and monitored their sustained release to the artificial perilymph for 6 weeks. Third, we will implant the steroid scaffold for 4 weeks into an animal model that will analyze threshold shifts by measuring brainstem sound-evoked auditory responses. This study demonstrates the potential of next-generation cochlear electrode arrays with improved steroid release kinetics into the cochlea.

1. 연구 배경

인공와우 (Cochlear implant)는 유모세포 손상으로 인해 발생한 극심한 청력 장애를 전기적 자극으로 복원하는 신경 보철이다. 하지만 인공와우 수술 과정에서 달팽이관 내 전극 삽입 시 발생하는 전극삽입 트라우마 (Electrode Insertion Trauma, EIT)는 체내 염증 반응을 일으켜 잔존청력 저하를 유발한다. 최근 전극 삽입 트라우마를 개선하기 위한 연구로 미세공정기술 (Microelectromechancal system, MEMS) 기반의 유연 전극 어레이 개발 [1] 및 달팽이관 내 스테로이드 투여 연구가 [2] 활발히 진행되고 있다. 본 연구에서는 3차원 MEMS 공정을 이용하여 잔청 보존을 위한 스테로이드 전달용 마이크로 스캐폴드 인공와우 전극 어레이 (Micro-scaffold cochlear electrode array; MiSCEA)을 개발하였고, MiSCEA의 전극의 기계적, 전기화학적 특성을 평가하였고 스테로이드 코팅, 방출 및 동물 실험 모델을 통해 잔청 보존 효능을 평가하는 연구를 수행하였다.

2.연구 방법

MiSCEA는 이광자 중합반응 (Two photon polymerization, TPP)을 기반의 마이크로 3D 프린팅으로 제작된 스캐폴더 구조물과 폴리이미드 기판에 제작된 멤스 유연 전극 어레이가 결합된 구조이다. (그림1(a, b)) 마이크로 스캐폴더는 그림1(c-e)과 같이 약물을 저장하기 위한 다공성 구조 (각 Pore의 크기: 20×20×20 um3) 및 2D 멤스 전극 어레이 (그림 1(f))와 결합이 용이 하도록 제작 되었다. MiSCEA의 전극으로서의 특성은 전기화학 임피던스 측정 및 순환 전류 측정으로 평가되었고, 그림2(a, b)와 같이 1kHz에서 12 ± 0.8 kΩ의 평균 임피던스, Ag/AgCl 기준 전극 대비 PBS 용액에서 1.84 mC/cm2의 음극 충전 저장 용량을 보였다. 제작된 MiSCEA는 기니피그의 달팽이관 내에 삽입 가능하며, (그림2(c, d)), 전기 자극을 전달하여 청성 뇌간 유발 반응을 발생시켰고 이는 전기 자극에 따른 청각복원을 의미한다. (그림2 (e, f))

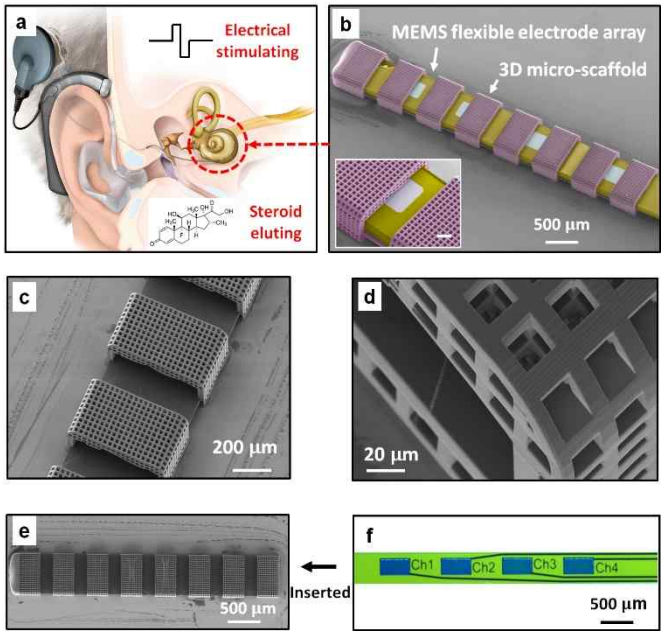


그림 1. (a) 인공와우 시스템 개념도. (b) 마이크로 스캐폴드 인공와우 전극 어레이 SEM 이미지. (c-e) 마이크로 3D 프린팅에 의해 제작된 스캐폴드 SEM 이미지. (f) 폴리이미드 기반의 2D 멤스 유연 전극 어레이 이미지.

3. 연구 결과

전극 삽입 트라우마 개선을 위한 스테로이드로는 덱사메타손 (dexamethasone; DEX)이 사용되었고, 지속적인 방출을 위해 생분해성 폴리머인 PLGA matrix에 DEX를 섞어 스캐폴더에 코팅하였다. 코팅된 샘플을 7주 동안 Artificial perilymph에 넣어 방출 실험을 하였고, 평균적으로 42일에 포화되는 것을 알 수 있었다. (그림3(a)) SEM 분석을 통해 10일과 40일에 DEX/PLGA 분해 정도를 분석하였고

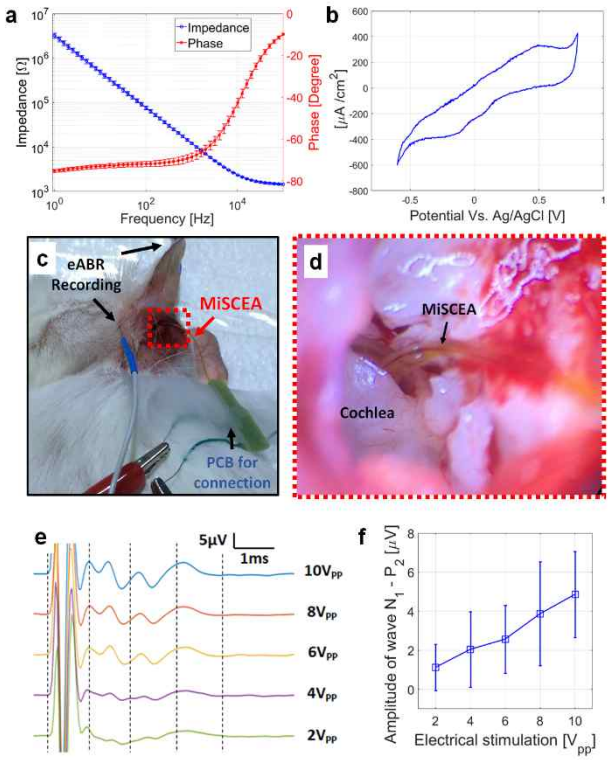


그림 2. (a) 제작된 마이크로 스캐폴드 인공와우 전극 어레이의 전기화학 임피던스 및 (b) 순환 전류. (c) 달팽이관 내 삽입된 스캐폴드 전극어레이 사진 및 (d) 확대된 사진. (e) 전기 자극에 따른 청성 뇌간 유발전위 및 (f) 평균 전위차 (N=4).

(그림3(b-d)), 약물의 선택적 코팅을 위해 잉크젯 프린팅 기술로 코팅을 수행하였다. (그림3(e, f)) 마지막으로 스테로이드가 코팅된 MiSCEA를 기니피그에 삽입하여 4주간 청력 변화를 측정하였고 스테로이드에 의한 잔존청력 보존(그림4(a, b))을 확인 할 수 있었다. 추가로 염증 반응을 조직 검사를 통해 검증하여 3차원 스캐폴더 인공와우 전극의 잔청 보존 효과를 확인할 수 있었다. (그림 4(c, d)).

4. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단 (NRF-2018R1A1A1A05023057) 및 범부처전주기 의료기기연구사업의 지원으로 수행되었음(No. KMDF_PR_20210527_0007–2021).

5.참고 문헌

[1] G. J. Choi, et al., CNT bundle-based thin intracochlear electrode array, Biomed. Microdevices, 21, 27 (2019).

[2] M.Y. Lee, Continuous topical drug delivery using osmotic pump in animal cochlear implant model, Acta otolaryngol., 135, 791 (2015)

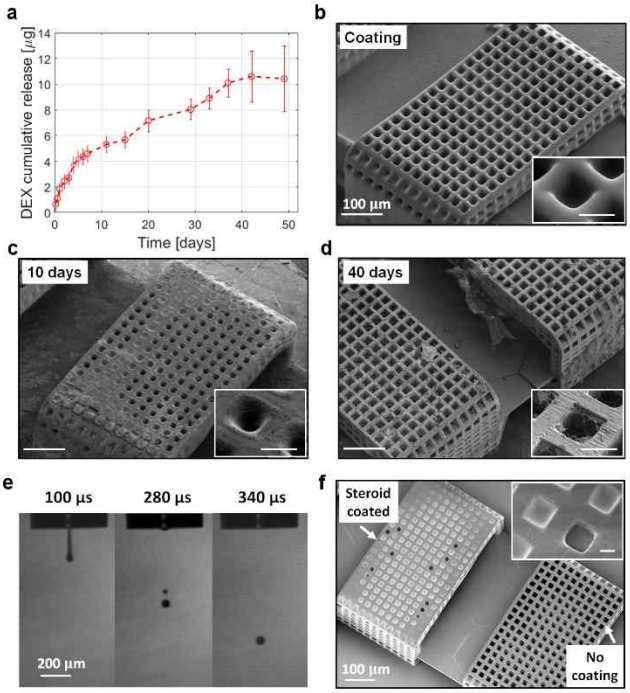


그림 3. (a) 약물이 코팅된 스캐폴드 인공와우 전극이 Artificial perilymph에서 7주간 방출한 스테로이드 누적량. (b) 스캐폴드에 약물 코팅 직후 및 (c) 에 약물 방출 10일 후, (d) 40일 후의 SEM 이미지. (e) 잉크젯 프린터 노즐에서 방출되는 약물 방울 이미지. (f) 잉크젯 프린팅 기술을 이용하여 마이크로 스캐폴드에 선택적으로 약물을 코팅한 SEM 이미지.

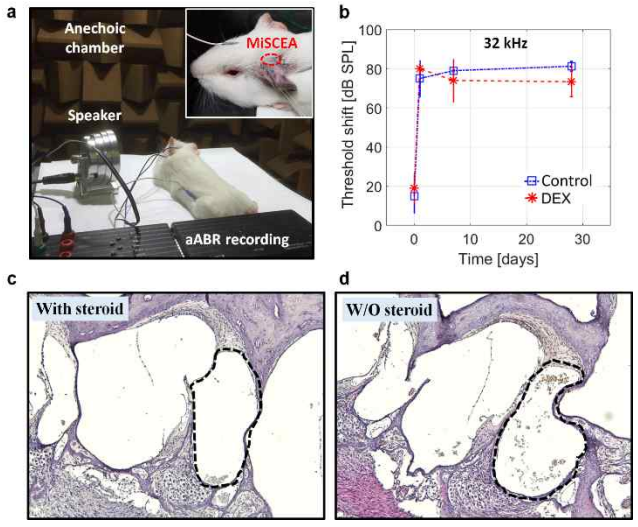


그림 4. (a) 스테로이드가 코팅된 스캐폴드 인공와우 전극이 삽입된 동물모델 및 청성 뇌간 유발 반응 측정 셋업. (b) 4주 동안 스테로이드가 코팅된 전극을 삽입한 실험군과 대조군의 청성 뇌간 유발 반응 역치 값. (N=4) (c) H&E 염색을 통한 스테로이드 투여 실험군 및 (d) 대조군의 조직 검사 결과.

P-180

Development of Multifunctional Cationic Polysaccharide Hydrogels for Inhibition of Postoperative Tumor Recurrence and Metastasis

서희승[1*], 임재성[1], 박천권[1]

성균관대학교 글로벌바이오메디컬공학과[1]

Development of Multifunctional Cationic Polysaccharide Hydrogels for Inhibition of Postoperative Tumor Recurrence and Metastasis

Hee Seung Seo[1*], Jeasung Lim[1], Chun Gwon Park[1]

[1]Department of Intelligent Precision Healthcare Convergence, Sungkyunkwan University, Suwon, Kyunggi-do 440-746, South Korea

[*]bona91@skku.edu

Abstract

Cancer recurrence and metastasis after tumor resection surgery remains a significant cause of treatment failure. Moreover, when the lesion is close to a vital vessel, excessive bleeding can be fatal to the patient. To address these limitations, implantable drug delivery systems have been extensively researched. Since cationic polysaccharides have antibacterial, mucoadhesion, and blood hemostasis properties, they have been considered as promising biomaterials in the drug delivery and tissue engineering field. In addition, cationic polysaccharides are a type of natural adjuvants, thus can induce dendritic cell (DC) activation to promote T helper 1 (Th1) cell immune responses, macrophage activation, and cytokine production. DCs can promote effective antigen presentation and initiate T cell-mediated immune responses, thereby controlling tumor growth. Based on the above-mentioned outcomes, we demonstrate the feasibility of multifunctional hydrogels with controlled release of anti-cancer drugs as local drug delivery for effective cancer therapy. The multifunctional cationic polysaccharide hydrogel was implanted directly into the surgical site immediately after tumor resection to activate the tumor-related immune cells locally and long-term period via the immune reactive molecules. Thus, the hydrogel was able to suppress a secondary recurrence and metastasis of the tumor. Taken all together, we believe that the multifunctional hydrogel can improve the immunotherapeutic efficacy with minimized undesired side effects.

1. 연구 배경

종양 절제 수술 후 암의 재발과 전이는 치료 실패의 중요한 원인으로 남아 있다[1]. 또한 병변이 중요한 혈관에 가까울 때 과도한 출혈은 환자에게 치명적일 수 있다 [2]. 이러한 한계를 해결하기 위해 이식 가능한 약물 전달 시스템이 광범위하게 연구되었다. 양이온성 다당류는 항균, 점막 접착, 혈액 지혈 등의 성질을 가지고 있어 약물전달 및 조직공학 분야에서 유망한 생체재료로 각광받고 있다. 또한 양이온성 다당류는 일종의 천연 보조제이므로 수지상 세포(DC) 활성화를 유도하여 보조 T세포 면역 반응, 대식세포 활성화 및 사이토카인 생성을 촉진할 수 있다 [3]. DC는 효과적인 항원 제시를 촉진하고 T 세포 매개 면역 반응을 개시하여 종양 성장을 제어할 수 있다 [4]. 본 연구는 암 면역치료와 생체물질 기반 약물전달체계를 결합하여 임상적으로 문제가 있는 종양을 절제한 후 암의 재발과 전이를 극복하는 새로운 의료기술에 관한 연구이다. 이 연구는 효과적인 종양 면역 요법을 위해 항종양 면역을 조절하는 다기능성 양이온 하이드로겔을 개발하는 것을 목표로 합니다. 다기능성 양이온 다당류 하이드로겔은 종양 절제 직후 수술 부위에 직접 이식하여 면역 반응성 분자를 통해 종양 관련 면역 세포를 국소적으로, 장기적으로 활성화시켜 종양의 2차 재발 및 전이를 억제할 수 있다. 종합하면, 다기능성 양이온 하이드로겔이 부작용을 최소화하면서 면역 치료 효능을 향상시킬 수 있다.

2.연구 방법

스캐폴드의 다공성 구조는 SEM(JSM-7000F, JEOL Ltd, Tokyo, Japan)에 의해 분석되었다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 JNM-ECZ500R(JEOL Ltd.)을 사용하여 500MHz 분광기로 분석하였다. 하이드로겔의 약물 방출 평가를 위하여, 항체(LTF-2)를 탑재한 하이드로겔을 PBS에 넣어 shaking incubator (37°C, 90rpm)에서 일정한 시간 간격으로 배지를 수집하고 새로운 배지로 교체했다. Micro BCA™ Protein Assay Kit (Thermo Scientific, MA, USA)를 이용하여 하이드로겔에서 방출된 항체(LTF-2)의 양을 측정했다. 분해도를 평가하기 위하여, 하이드로겔을 1mL의 Lysozyme (10 μg/mL) 과 PBS에서 각각 배양했다. 샘플은 shaking incubator(37°C, 90rpm)에서 배양되었고 완충액은 3일마다 교체되었다. 3일마다 하이드로젤의 무게를 기록하여 변화된 무게를 통해 분해도를 확인하였다. 하이드로겔의 세포독성을 평가하기 위해 D-Plus™ CCK 세포 생존도 분석 키트를 사용하여 분석을 수행했다.

3. 연구 결과

다기능성 양이온 하이드로젤은 원통형 형태이며, 주사전자현미경 이미지를 통해 다공성구조를 확인하였다. 다기능성 양이온 하이드로겔은 다공성 구조를 가짐으로서, 하이드로겔에 탑재된 약물이 국소적이고 지속적인 방식으로 서방출되도록 설계됨을 확인하였다. 그리고 다기능성 양이온 하이드로젤의 구조를 확인하기 위하여, 1H NMR을 이용하여 하이드로겔의 구조를 분석하였다. 분석결과, NMR Peak가 5.85 ppm 에서 6.2 ppm 나타났다. 이는 양이온성 폴리머와 가교물질이 결합이 되어 양이온 하이드로겔이 합성이 되었음을 나타낸다 (그림 1). 양이온성 다당류 하이드로겔의 유변학적 특성은 회전 레오미터를 사용하여 관찰되었다. 저장 탄성률이 손실 탄성률보다 높기 때문에 다기능성 양이온 하이드로겔이 점탄성 겔 물질임이 입증되었다(그림 2A). 또한 하이드로젤의 분해도를 평가하기 위하여, 준비된

하이드로겔을 PBS 및 리소자임 용액에 노출시켜 시간대별 하이드로젤의 무게 변화를 통해 분해도를 평가하였다. 효소 처리 없이 처음 10일 동안의 하이드로젤의 무게 차이는 리소자임 용액과 거의 일치했으나 그 이후 하이드로겔을 리소자임과 함께 배양하면 분해 속도가 가속화되는 것으로 관찰되었다. 하이드로겔은 60일 동안 점차적으로 분해되었다(그림 2B)..

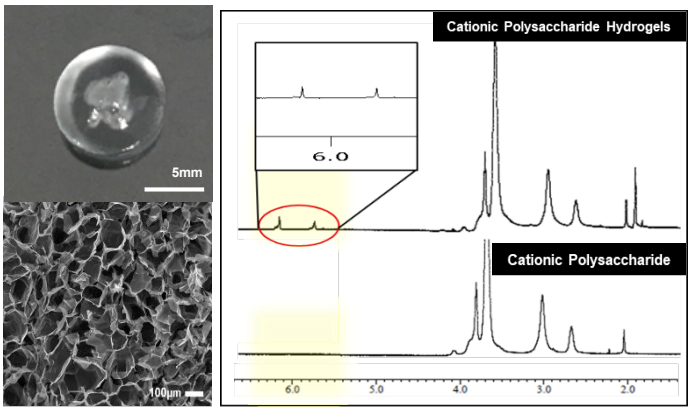


그림 1. 다기능성 다기능 양이온성 다당류 하이드로겔의 주자전자 현미경 이미지, 사진, 1H NMR 결과

다공성 구조를 갖는 하이드로겔은 탑재된 약물을 국소적이고 지속적인 방식으로 방출하도록 설계되었다. 하이드로겔의 약물 방출 능력을 평가하기 위하여, 하이드로젤에 항체를 탑재하여 PBS에 담지 후, 약물 방출 특성을 확인하였다. 그림 2C에서 하이드로겔은 5 일 동안 약물이 지속적으로 방출되었다. 이를 통해, 양이온 하이드로젤이 항체의 방출을 연장시키는것을 확인하였다. 이러한 지속적이고 서방출되는 특성은 전신 및 급성 독성 효과를 예방할 수 있는 기회를 제공한다. 하이드로겔의 세포 독성 평가를 진행하기 위해 마우스 섬유아세포인 L929 세포주를 이용하여 하이드로젤의 독성을 평가하였다(그림 2D). 2% 및 3% 하이드로겔은 L929에 약간의 독성을 나타내었지만, 모든 실험 농도에서 90% 이상의 세포 생존율을 나타냈다. 따라서, 다기능성 양이온성 하이드로겔은 유의미한 독성도 나타내지 않았다.

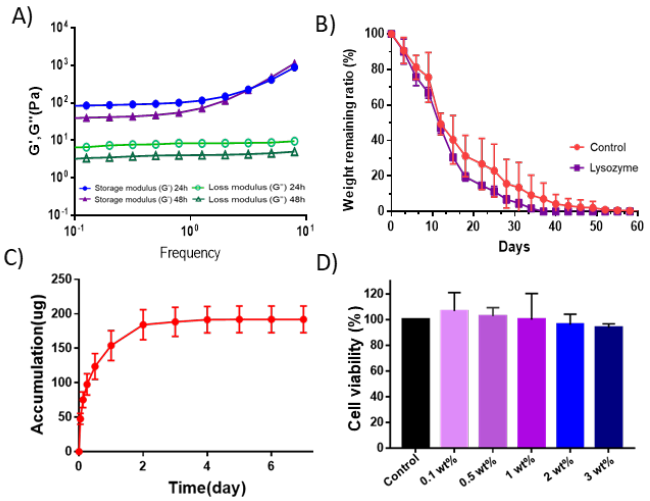


그림 2. 다기능성 다기능 양이온성 다당류 하이드로겔의 물리화학적 특성

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2019R1A4A1028700),(NRF-2019R1C1C1006300)

5.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

[1] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA: A Cancer Journal for Clinicians n/a(n/a).

[2] J.P. Dutcher, Hematologic abnormalities in patients with nonhematologic malignancies, Hematology/oncology clinics of North America 1(2) (1987) 281-299.

[3] L. Jia, X. Gao, Y. Wang, N. Yao, X. Zhang, Structural, phenotypic and functional maturation of bone marrow dendritic cells (BMDCs) induced by Chitosan (CTS), Biologicals 42(6) (2014) 334-338.

[4] E.C. Carroll, L. Jin, A. Mori, N. Muñoz-Wolf, E. Oleszycka, H.B. Moran, S. Mansouri, C.P. McEntee, E. Lambe, E.M. Agger, The vaccine adjuvant chitosan promotes cellular immunity via DNA sensor cGAS-STING-dependent induction of type I interferons, Immunity 44(3) (2016) 597-608.

P-181

Nanofilm composed of copper, silver and hydroxyapatite exhibits anti-viral activities against human respiratory viruses

Soo-Jin Oh[1], Shannon Stone[2], Jae Kyung Lee[1], Dong Seop Shim[3], Young Jo Park[4], Mukesh Kumar[2], Ok Sarah Shin [1#]

1 BK21 Graduate Program, Department of Biomedical Sciences, College of Medicine, Korea University Guro Hospital, Seoul, Republic of Korea
2 Department of Biology, College of Arts and Sciences, Georgia State University, Atlanta, GA, USA
3 R&D Center, YJ LAB Co., Ltd, Gyeongsan, Republic of Korea
4 YJ LAB Co., Ltd, Seoul, Republic of Korea

#Corresponding author: O.S.S (email: oshin@korea.ac.kr), Phone: (82) 2 2626 3280

Abstract

Respiratory viruses continue to pose a global threat as major causes of epidemics and pandemics. Frequently touched surfaces such as doorknobs, countertops, and handrails can be transmission points for the spread of respiratory pathogens, emphasizing the need to develop self-disinfecting materials that remain actively antiviral. In this study, we developed nanofilms from copper, silver, and hydroxyapatite, and tested the antiviral effects against human influenza viruses (A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata, B/Victoria), human seasonal coronavirus OC43 (HCoV-OC43), and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Wuhan wildtype, Omicron variant). Our data revealed viral exposure to different ratio of copper, silver, and hydroxyapatite-based nanofilms resulted in significant virus inactivation. In particular, a high percentage of hydroxyapatite in the nanofilms led to elevated levels of viral reduction. Here, we highlight the potential of copper, silver, and hydroxyapatite-based nanofilms as effective and convenient self-disinfecting, antiviral surface coatings with wide applications that range from personal protective equipment to healthcare and public settings.

1. 연구 배경

Due to the ongoing COVID-19 pandemic, extensive efforts have focused on the development of antimicrobial nanofilms [1, 2]. Copper and silver are commonly known antimicrobial agents with broad activity. For example, silver nanoparticles inhibit infections with diverse viruses, including adenovirus type 3, hepatitis B virus, and influenza A virus *in vitro* [3, 4, 5]. Several studies have also highlighted the potential antimicrobial activities of copper-based agents mixed with silver and zinc [6]. In addition to copper and silver, hydroxyapatite has gained attention as a novel antimicrobial agent. Hydroxyapatite independently, or in combination with silver was shown to possess antibacterial properties against *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacillus subtilis* [7, 8]. In this study, we fabricated nanofilms composed of different proportions of copper, silver, and hydroxyapatite, and examined the antiviral effects of the nanofilms against diverse respiratory viruses, such as influenza viruses and coronaviruses, including HCoV-OC43 and SARS-CoV-2.

2. 연구 방법

2.1 Generation of nanofilms composed of copper, silver and hydroxyapatite

Copper, silver and hydroxyapatite-based nanoparticles were prepared in the form of a carrier. Carriers including nanoparticles were added to a vapor deposition machine, which was set to 70℃ and 6-8 Kw. Argon gas was added to the vapor deposition machine and nanomaterials were deposited on a homemade roll-to-roll system. Deposited copper, silver, and hydroxyapatite were compounded to generate nanofilms of various compositions using linear low-density polyethylene (LLDPE).

2.2 Cells and viruses

Madin-Darby canine kidney (MDCK), human colorectal adenocarcinoma (HCT8), Vero, and VeroE6 cells were purchased from American Type Culture Collection (ATCC). Human influenza viruses (A/H1N1, A/ H3N2, B/Yamagata, B/Victoria) and human seasonal beta-coronavirus OC43 strain were obtained from Korea Bank for Pathogenic viruses (Seoul, Korea). For influenza virus propagation, MDCK cells were cultured as previously described [9]. To propagate OC43 viruses, HCT8 cells were infected with HCoV-OC43 for 3-4 days, the supernatant was collected, and virus titer was determined by FFU/mL and TCID50 assay. SARS-CoV-2 experiments were performed in Biosafety Level 3 laboratory (BSL3) at Georgia State University, USA. SARS-CoV-2 B.1 (Wuhan wildtype) and B.1.1.529 (Omicron variant) virus strains were prepared and virus titers were determined by plaque assay as previously reported [10].

2.3 Virus quantification by tissue culture infective dose 50 (TCID50) assay

MDCK and Vero cells seeded in 96-well plates were infected with the viruses, and after removal of the virus, incubated for 3-5 days until a cytopathic effect was observed. Virus-infected cells were collected and stained with trypan blue. TCID50/mL was determined using the Spearman-Karbar method.

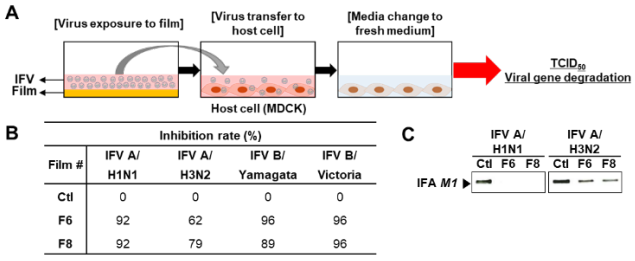
2.4 Virus quantification by fluorescence focus forming (FFU) assay

The virus titer of nanofilm-exposed OC43 strain was determined using HCT8 cells seeded onto coverslips in 24-well plates. FFU/mL was calculated as previously described [11].

2.5 Viral gene and genome degradation assay

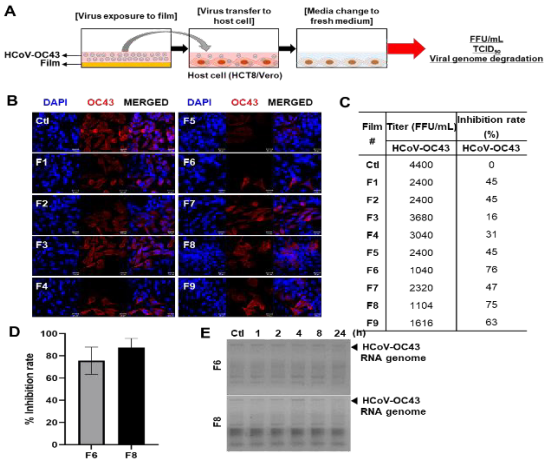
Viral RNA was isolated from nanofilm-exposed viruses using QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen) according to the manufacturer's instructions. Gel electrophoresis was performed to detect viral genomes or determine viral gene level.

3. 연구 결과



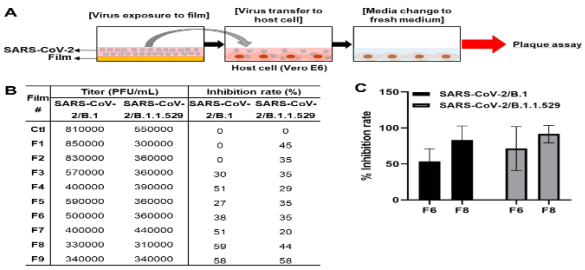
Film #	Inhibition rate (%) IFV A/ H1N1	IFV A/ H3N2	IFV B/ Yamagata	IFV B/ Victoria
Ctl	0	0	0	0
F6	92	62	96	96
F8	92	79	89	96

Figure 1. Antiviral activities of nanofilms synthesized from copper, silver, and hydroxyapatite against influenza viruses. (A) Schematic view of the experimental setup for determining antiviral activities of the nanofilms against influenza viruses. (B) IFV A/H1N1, IFV A/H3N2, IFV B/Yamagata, and IFV B/Victoria were exposed to nanofilms of various compositions for 24 h. TCID50 assay was performed for viral titration. Percent inhibition rate was calculated relative to non-exposed, control group (Ctl). (C) To analyze the degradation of viral genome by exposure to nanofilms, viral genome was extracted for cDNA synthesis. Influenza A virus-encoded matrix protein 1 (M1) gene was then synthesized using the cDNA and gel electrophoresis was performed to visualize gene expression.



Film #	Titer (FFU/mL) HCoV-OC43	Inhibition rate (%) HCoV-OC43
Ctl	4400	0
F1	2400	45
F2	2400	45
F3	3680	16
F4	3040	31
F5	2400	45
F6	1040	76
F7	2320	47
F8	1104	75
F9	1616	63

Figure 2. Antiviral activities of nanofilm composed of copper, silver, and hydroxyapatite against human beta-coronavirus (A) Schematic view of the viral titration of nanofilm-exposed human coronavirus OC43 (HCoV-OC43). (B) Immunofluorescence staining of HCoV-OC43 (Red) at 5 days post infection was visualized by confocal microscopy. Scale bar represents 20 μm. (C) For calculation of FFU/mL, the number of OC43-infected cells were counted in 10 separate images per film. Inhibition rate was calculated relative to Ctl. (D) OC43 virus titer was quantified by TCID50 assay and % Inhibition rate of F6- and F8-exposed HCoV-OC43 was calculated relative to Ctl. (E) To analyze the ability of the nanofilms to degrade viral genome, electrophoresis was performed to visualize HCoV-OC43 RNA genome replication.



Film #	Titer (PFU/mL) SARS-CoV-2/B.1	SARS-CoV-2/B.1.1.529	Inhibition rate (%) SARS-CoV-2/B.1	SARS-CoV-2/B.1.1.529
Ctl	810000	550000	0	0
F1	850000	300000	0	45
F2	830000	360000	0	35
F3	570000	360000	30	35
F4	400000	390000	51	29
F5	590000	360000	27	35
F6	500000	360000	38	35
F7	400000	440000	51	20
F8	330000	310000	59	44
F9	340000	340000	58	58

Figure 3. Antiviral activities of nanofilm composed of copper, silver, and hydroxyapatite against SARS-CoV-2 (A) Experimental setup for viral titration of the nanofilm-exposed SARS-CoV-2. (B) SARS-CoV-2/B.1 (wildtype) and SARS-CoV-2/B.1.1.529 (Omicron variant), were exposed to nanofilms of various compositions for 2 h. For plaque assay, Vero E6 cells infected with film-exposed SARS-CoV-2 viruses were stained with neutral red at 72 h post-infection, and plaques were counted. Inhibition rate was calculated relative to Ctl. (C) SARS-CoV-2/B.1 and SARS-Cov-2/B.1.1.529 strains were exposed to F6 or F8 for 24 h, and plaque assays were performed for virus titration. Inhibition rate was calculated relative to Ctl, as shown in the graph. Data represent the mean ± SD of three independent experiments..

The ongoing COVID-19 pandemic and currently circulating human respiratory viruses increased the demand for antiviral coating on surfaces can reduce the risk of disease transmission and the need for frequent cleaning. Given that contact with contaminated surfaces contribute to the rapid transmission of respiratory viruses, it is important to develop strategies to disinfect frequently touched surfaces. Our results showed that nanofilms synthesized from high portion of hydroxyapatite in combination with copper and silver exerted significantly greater antiviral activities than films containing low portion of hydroxyapatite. Therefore, it will be interesting to elucidate the precise mechanisms behind how hydroxyapatite mixed with copper and silver can have inhibitory effects on SARS-CoV-2.

4. Acknowledgement

This research was funded by the Ministry of SMEs and Startups of Republic of Korea (S3128345).

5. 참고 문헌

1. Lemire JA, Harrison JJ, Turner RJ. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. Nat Rev Microbiol. 2013 Jun;11(6):371-84.

2. Yasamineh S, Kalajahi HG, Yasamineh P, et al. An overview on nanoparticle-based strategies to fight viral infections with a focus on COVID-19. J Nanobiotechnology. 2022 Oct 8;20(1):440.

3. Chen N, Zheng Y, Yin J, et al. Inhibitory effects of silver nanoparticles against adenovirus type 3 in vitro. J Virol Methods. 2013 Nov;193(2):470-7.

4. Lu L, Sun RW, Chen R, et al. Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. Antivir Ther. 2008;13(2):253-62. PubMed PMID: 18505176.

5. Xiang DX, Chen Q, Pang L, et al. Inhibitory effects of silver nanoparticles on H1N1 influenza A virus in vitro. J Virol Methods. 2011 Dec;178(1-2):137-42.

6. Poole K. At the Nexus of Antibiotics and Metals: The Impact of Cu and Zn on Antibiotic Activity and Resistance. Trends Microbiol. 2017 Oct;25(10):820-832.

7. Lamkhao S, Phaya M, Jansakun C, et al. Synthesis of Hydroxyapatite with Antibacterial Properties Using a Microwave-Assisted Combustion Method. Sci Rep. 2019 Mar 8;9(1):4015. doi: 10.1038/s41598-019-40488-8.

8. Silva-Holguin PN, Reyes-Lopez SY. Synthesis of Hydroxyapatite-Ag Composite as Antimicrobial Agent. Dose Response. 2020 Jul-Sep;18(3):1559325820951342. doi: 10.1177/1559325820951342.

9. Oh SJ, Lee EN, Park JH, et al. Anti-Viral Activities of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Against Human Respiratory Viruses. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:850744. doi: 10.3389/fcimb.2022.850744.

10. Stone S, et al. Differential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants of Concern in Human ACE2-Expressing Mice. Viruses. 2022 May 25;14(6). doi: 10.3390/v14061139. PubMed PMID: 35746611;

11. Moriyama T, Sorokin A. BK virus (BKV): infection, propagation, quantitation, purification, labeling, and analysis of cell entry. Curr Protoc Cell Biol. 2009 Mar;Chapter 26:Unit 26 2.

P-182

카탈레이스 효과를 통한 만성 창상 치료 하이드로겔 드레싱

김민지[1†], 지한비[1†], 권은정[1], 윤수빈[1], 최영빈[1,2,3,*]

[1]서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공

[2]서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소

[3]서울대학교 의과대학 의공학과

Hydrogel dressing for treatment of chronic wound with catalase-like activity

Min Ji Kim[1†], Han Bi Ji[1†], Eun Jung Kwon[1], Soo Bin Yoon[1] and Young Bin Choy[1,2,3,4*]

[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
[4] Innovative Medical Technology Research Institute, Seoul National University Hospital; 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. Several strategies have been proposed to eliminate these reactive oxygen species which, however, were not inefficient in reducing them and delivering oxygen (O_2). Herein, in this study, we suggest the use of a hydrogel based wound dressing with catalase activity to accelerate healing of chronic wounds. To accomplish this, we designed a biocompatible polyethylene glycol (PEG) based hydrogel (HG) embedded with a biomaterial possessing catalase-like activity (CAM). *In vitro* tests demonstrated that the hydrogel with CAM can efficiently decompose H_2O_2 and generate O_2. Currently, we are conducting further work to determine the *in vivo* effects of this hydrogel on the healing of chronic wounds.

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].

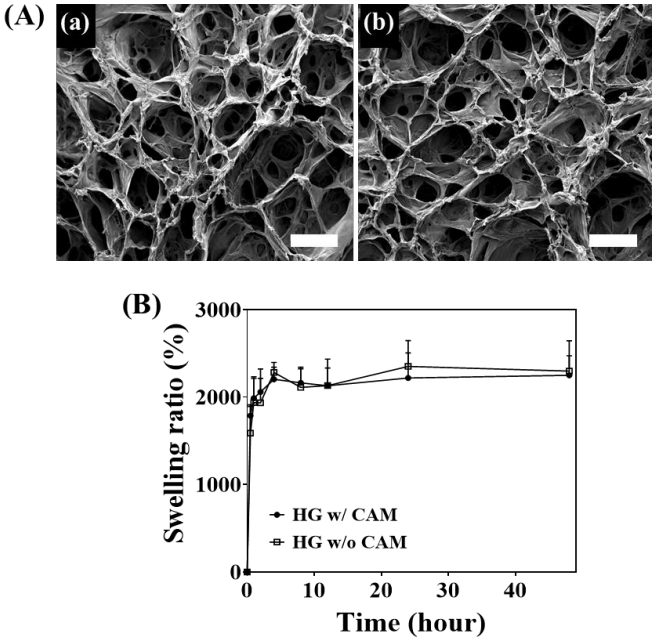


그림 1. (A) 하이드로겔 다공성 구조의 SEM 이미지. (a) HG w/ CAM, (b) HG w/o CAM, Scale bars = 50 μm, (B) 하이드로겔의 팽윤도 변화.

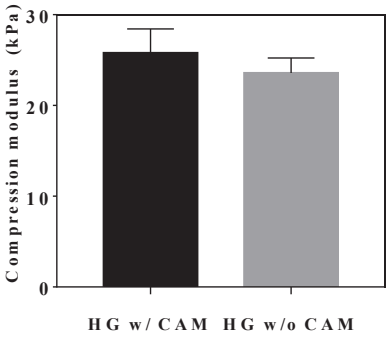


그림 2. 하이드로겔의 기계적 물성 평가.

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.

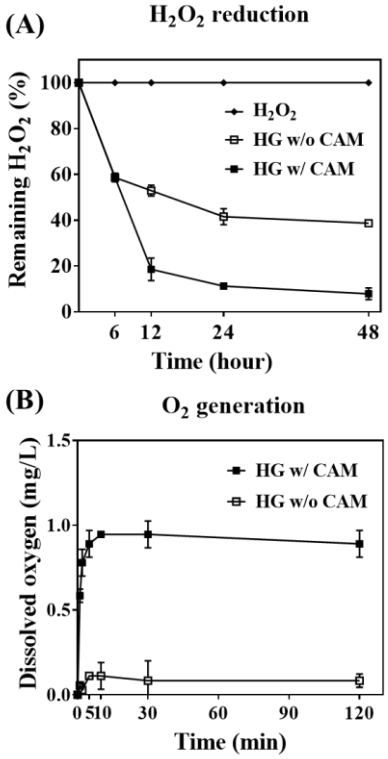


그림 3. *In vitro* 환경에서 하이드로겔의 카탈레이스 역할 평가. (A) H_2O_2의 농도 변화, (B) O_2의 농도 변화.

4. Acknowledgements

본 연구는 2021년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2021R1A2B5B03001914).

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.

실크 단백질 박막 위 미세패턴 형성을 위한 LED 투영전사 포토리소그래피

최주완[1], 김성환[1,2]

한양대학교 융합전자공학과[1]

한양대학교 바이오메디컬공학과[2]

LED projection photolithography process for micro patterning on silk protein flims

Juwan Choi[1], Sunghwan Kim[1,2*]

Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea

Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

*skim81@hanyang.ac.kr

Abstract

Silk protein has been widely applied in medicine due to its biocompatibility and biodegradability. In addition, it is gradually gaining attention in healthcare or biomedical device researches as it possesses capabilities on device fabrication. However, to integrate electrical and optical devices on silk substrate, fabricating micro/nano structures has proven to be a major challenge. Here, we introduce a photolithography process that enables the generation of micro/nano-scale patterns in the laboratory, and allows for patterning on protein substrate. The newly developed photolithography set-up allows for the formation of reduced micro sized patterns on silk protein, enabling the fabrication of optical structures as well as the formation of interdigitated electrodes for the production of electric devices. Our study demonstrates a new direction in which the promising biomedical material, silk protein, can be utilized in a more advanced way.

1. 연구배경

누에의 고치에서 얻을 수 있는 천연 단백질인 실크는 무독성, 비면역성, 생분해성과 같은 생체친화적 특성을 가지고 있다. 이것은 실크가 수술용 거즈, 약물 전달, 조직 공학과 분야에서 의공학 소재로 활용될 수 있음을 보여주는 중요한 특성이다[1],[2]. 뿐만 아니라 실크 단백질은 화학적, 기계적 물성이 우수하여 생체친화 의공학 소자의 개발에 활용되어 왔다. 실크의 생체적합성과 공정 친화적인 물성은 우수한 생체-비생체 인터페이스를 갖춘 의공학 소자 개발을 가능하게 한다. 그러나 보통 마이크로, 나노 스케일로 구현되는 광학, 전자소자를 실크 단백질 위에 집적하기 위해서는 이들 패턴을 실크 위해 전사하는 공정기술의 개발이 선결되어야 한다.

대표적인 패턴 형성 방법 중 하나인 리소그래피는 대표적으로 몰드, 전자빔, 심자외선, 극자외선을 활용하는 방법이 있다. 몰드를 사용하는 나노임프린트 리소그래피는 상대적으로 저비용으로 패턴 형성을 가능하게 하지만, 반복 공정에서 스탬프 손상 또는 오염 문제가 발생하고 압력을 가해야 하기 때문에 정교한 핸들링이 요구된다[3]. 이러한 이유로 나노임프린트 리소그래피 기술은 고반복을 요구하는 미세패턴 형성에는 적합하지 않다. 또 전자빔, 엑시머 레이저, 스태퍼를 사용하는 리소그래피는 비싼 장비의 사용이 요구되어 연구실 스케일에서 사용하기에는 비용적인 측면에서 부담이 될 수 있다는 단점이 있다.

기존의 패턴 형성 방법의 단점을 극복하기 위해, 405 nm 파장의 LED, 10배율 카메라 렌즈로 구성된 포토리소그래피 셋업과 현미경 대물렌즈로 구성된 셋업을 구축하였다 [그림. 2]. 이를 통해 연구실에서 저렴한 비용과 간단한 방식으로 쉽게 제작할 수 있게 되었으며, 실크 단백질 필름 위 상용 포토레지스트에 포토마스크 패턴을 축소 전사하는 것이 가능하게 되었다. 필요에 따라 배율이 다른 대물렌즈로 교체하여 우리가 타겟으로 정한 사이즈의 패턴을 형성할 수 있었다.

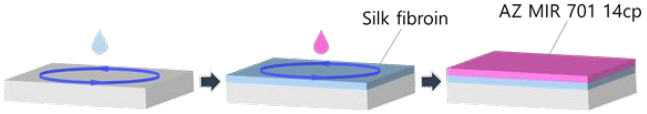


그림 1. Schematic diagram to show the fabrication preocess

(a) (b)

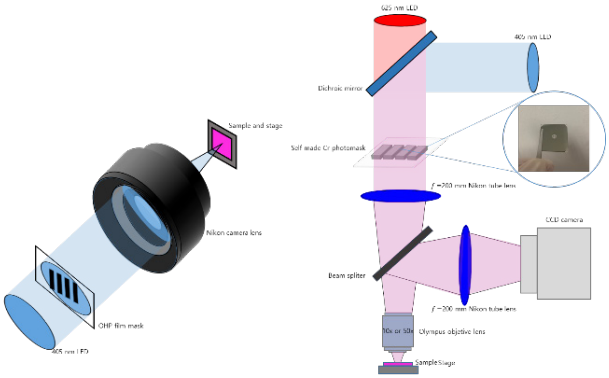


그림 2. LED photolithography set-up

2. 연구 방법

먼저 1차 포토마스크로 잉크젯 프린터로 원하는 사이즈의 패턴을 OHP film에 인쇄하였다. 다음으로 이를 크롬 마스크 제작 용 셋업에 고정하였다 [그림 2. (a)]. 2차 마스크 제작을 위해 쿼츠 기판 위에 100 nm 두께의 크롬을 증착한 후, 상용 포토레지스트(AZ MIR 701 14cp)를 1 μm 두께로 스핀코팅하여 100 ℃ 에서 1분 동안 베이킹 하였다. 이 샘플은 sample stage에 고정시키고 405 nm LED light를 이용하여 노광 공정을 진행하였다. 노광 후, 현상액(AZ Developer)을 사용하여 30초 동안 puddle 방식으로 현상하였고, DI water에 30초 동안 세척하였다. 마지막으로 Etchant를 사용하여 크롬을 식각하였으며 Stripper로 크롬 층 위의 포토레지스트를 제거하여 포토마스크를 완성시켰다. 이렇게 완성된 포토마스크를 그림 2. (b)의 50배율 현미경 대물렌즈가 장착된 set-up에 고정시켰다. 그림 1.과 같이 웨이퍼 위에 실크와 AZ MIR 701 14 cp를 각각 200 nm, 1 μm 두께로 차례로 스핀코팅한 sample을 sample stage에 고정시킨 후, 위와 같이 노광, 현상, 세척을 차례로 진행하였다.

(a) (b)

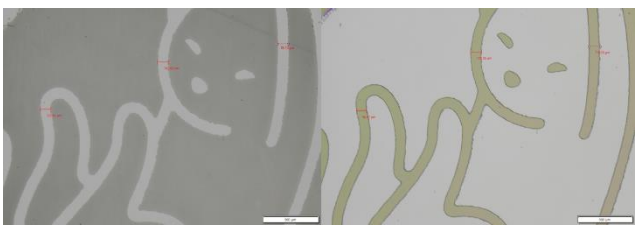


그림 3. Photographic images for (a) Cr photomask and (b) photoresist pattern

3. 연구 결과

우리는 포토마스크의 디자인, 제작, 상용 포토레지스트 위 포토마스크 패턴 축소전사까지 한번에 가능하게 하는 공정 체계를 구축하는데 성공하였다. 그림 3.과 같이 마이크로미터 스케일의 포토마스크를 원하는 디자인으로 만드는 것을 가능하게 만들었을 뿐만 아니라 그림 4. (a)와 같이 55.68 μm의 linewidth, 94.08 μm의 spacewidth로 구성된 포토마스크를 제작하는 것이 가능했다. 최종적으로 그림 2. (b)의 set-up에 적용하여 sample 표면에 1.58 μm의 linewidth, 1.44 μm의 spacewidth를 가진 50배 축소 전사된 interdigitated electrodes 패턴을 형성할 수 있었다 [그림 4]. 연구실에서 고가의 장비없이 빠르면서도 정확하게 약 1 μm 수준의 미세 패턴을 실크단백질 위에 전사할 수 있게 되었다는 것은 상당히 의미 있는 결과이다.

(a) (b)

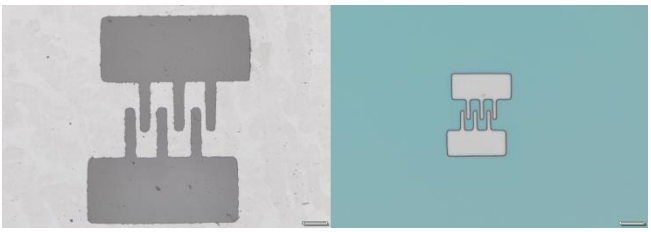


그림 4. Microscopic images for (a) Cr photomask and (b) Photoresist pattern

4. Acknowledgements

이 연구는 한양대학교 교내연구자지원사업 과제의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고문헌

[1] B. Zhu, H. Wang, W. R. Leow, Y. Cai, X. J. Loh, M. Han, and X. Chen. “Silk fibroin for flexible electronic devices.” *Advanced materials*. Vol 28, No. 22, p.4250-4265, 2015

[2] S. Chung, J. Park, R. K. Jha, J. Kim, J. Kim, M. Kim, J. Choi, H. Kim, D. Park, N. Gogurla, T. Lee, H. Jeon, J. Park, J. Choi, G. Kim, and S. Kim, “Engnieering silk protein to modulate polymorphic transitions for green lithography resists”, *ACS applied materials & interfaces*. Vol 14, No. 51, p.56623-56634, 2022

[3] D. Khang, H. Kang, T. Kim, and H. Lee. “Low-pressure nanoimprint lithography.” *Nano letters*. Vol 4, No. 4, p.633-637, 2004.

[4] M. Kang, C. Han, and H. Jeon. “Submicrometer-scale pattern generation via maskless digital photolithography.” *Optica*. Vol 7, No. 12, p.1788-1795, 2020.

P-184

피부부착전극을 이용한 Latanoprost 탑재 나노입자의 이온영동 안구전달

김세나[1,+], 민창희[1,+], 윤수빈[2], 권은정[2], 최영빈[1,2,3,*]

서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소[1]

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공[2]

서울대학교 의과대학 의공학과[3]

Iontophoretic Delivery of Latanoprost-loaded PLGA Nanoparticles to the Eye with Skin-attached Electrode

Se-Na Kim[1,+], Chang Hee Min[1,+], Soo Bin Yoon[2], Eun Jung Kwon[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 eye disease 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, using the skin-attached electrodes. 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

점안액을 이용한 국소 약물전달 방법은 안구에 약물을 투여하는 방법 중 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, 그로 인해 많은 환자들이 정확한 투여법을 지키기 어려워하고 이는 치료효과 감소로 이어진다 [1,2]. 이를 해결하기 위해 약물탑재 입자나, 점성증강제를 사용한 국소 약물전달 제형이 제안 되었고, 이 방법들은 약물의 효용성을 증가시켰지만, 여전히 하루에 1~2회 지속적으로 점안액을 투여해야한다.

이온영동을 통한 눈으로의 약물전달은 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. 또한 현재 개발되어 있는 이온영동을 통한 안구로의 약물전달 방법은 전극이 직접 안구에 닿는 구조이기 때문에 침습적인 방법이라는 한계가 있다.

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.

눈 주변 부위의 피부에 부착하는 피부부착전극을 사용하여 비침습적 이온영동이 되도록 하였고, 최적 조건의 LTP-NP를 조직 내에 국소 전달 하여, 입자의 조직 내 투과량을 증가시켰다. 이를 통해 나노입자는 안구 조직에 오래 머무르게 되었고, 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. *In vivo* 실험 방법은 서울대학교병원 전임상실험부의 IACUC 심의 후 허가된 방법으로 진행하였다 (IACUC No. 18-0210-C1A0).

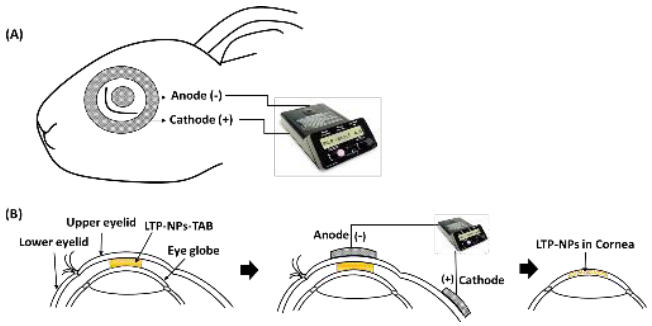


그림 1. 비침습적 이온영동을 이용한 LTP-NP의 전달 모식도 (A) 전극배치 모식도, (B) 이온영동을 통한 LTP-NP의 안구전달 과정 모식도

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. 이러한 이유로 *in vivo* PK, PD실험에서 이온영동 시간은 30분으로 고정하였다.

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 유사하였고, 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.

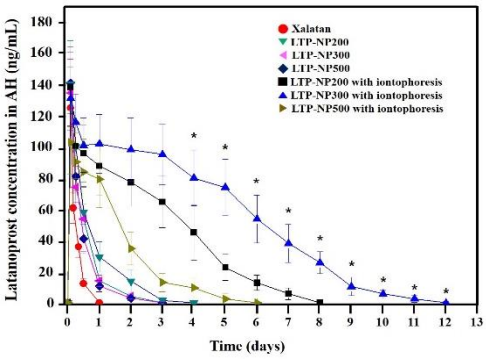


그림 2. *In vivo* PK test 결과 (AH 내 약물 농도 profile)

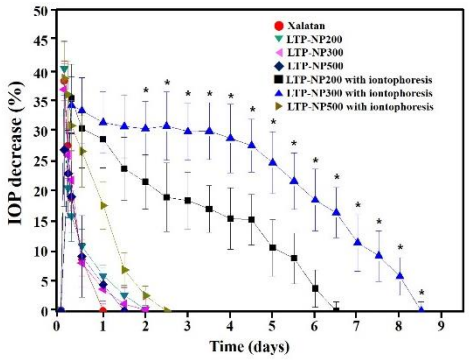


그림 3. *In vivo* PD test 결과 (안압 하강 profile)

4. Acknowledgements

이 연구는 2021년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2021R1A2B5B03001914).

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-185

내담도 종양 치료를 위해 화학적으로 연마된 자체 확장형 전극을 사용한 비가역적 전기천공법

김송희[1,2], 강전민[1], 어승진[1], 연채은[1], 이상수[2], 박정훈[1*]
서울아산병원 의공학연구소[1], 서울아산병원 소화기내과[2]

Irreversible Electroporation using Chemically Polished Self-expandable Electrode for Treatment of Endobiliary Tumors

Song Hee Kim[1,2], Jeon Min Kang[1], Seong Jin Eo[1], Chae Eun Yun[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

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 for application to endoluminal organs are being investigated, but preclinical evidences and optimized electrode are insufficient for clinical translation. Here, a novel self-expandable electrode (SE) made of chemically polished nickel-titanium (Ni-Ti) alloy wire for endoluminal IRE is developed in this study. This study demonstrates the basic concept of the endobiliary IRE procedure, which is technically feasible and safe in a porcine common bile duct (CBD) as a novel therapeutic strategy for malignant biliary obstruction.

1. 연구 배경

식도, 위십이지장, 결장, 및 췌담도관을 포함한 소화관의 악성 종양은 심각한 기계적 폐색을 유발하여 폐쇄 장애를 유발할 수 있다[1, 2]. 니켈-티타늄(N-Ti) 합금으로 만든 자가 팽창형 금속 스텐트(SEMS)는 완화 치료에 일반적으로 사용되어 왔다. 소화관의 악성 폐쇄를 완화하기 위해 배치된 SEMS의 그물망 형태에 따른 스텐트의 기계적 자극으로 인해 종양 성장 또는 육아 조직 형성의 재발 증상이 자주 발생된다[3].

최소 침습 절제술의 대표적인 예로서 비가역적 전기천공법(IRE)은 비열 방식으로 암세포를 파괴할 수 있으며, 전극에서 조직으로 전류를 전달하는 것을 기반으로 하므로 성공적인 IRE를 위해서는 충분한 전극-조직 접촉이 매우 중요하다. 특히, 타겟을 효율적으로 제거하기 위해 전기장을 형성하려면 전극의 적절한 형상과 구성이 필수적이다. Ni-Ti 합금은 초탄성 및 훌륭한 생체적합성 그리고 높은 전기 전도도를 포함하여 우수한 쟁체 재료 특성을 지닌 실용적인 형상 기억 합금으로, 지난 수십년 동안 의료 기기 제조에 사용되었다.

본 연구에서는 자가 팽창형 스텐트 제조의 주 원료인 Ni-Ti 합금 와이어를 화학적 연마 공정을 통해 전기전도도를 향상시키고, 결함 표면층 및 산화막을 효과적으로 제거했다. 또한, 장기 내강에서 전극-조직 접촉을 최대화하기 위해 화학적으로 연마된 Ni-Ti 와이어를 사용하여 관내 IRE용 자가 팽창형 전극(SE)을 개발하였다. SE의 표면 형태, 전기전도성 및 기계적 특성을 특성화하고 소화관에서의 잠재적인 양극성 IRE에 대해 조사했다. 최종적으로 돼지 총담관(CBD) 모델에서 SE를 사용하는 IRE의 실행 가능성과 효능을 입증하였다.

2.연구 방법

Ni-Ti 합금 와이어의 화학연마는 열처리 후 처리되었으며 탈지, 산화물 제거, 부동태화 세 단계로 나누어 수행되었다. 화학연마 공정 전후의 Ni-Ti 합금 와이어 표면 특성은

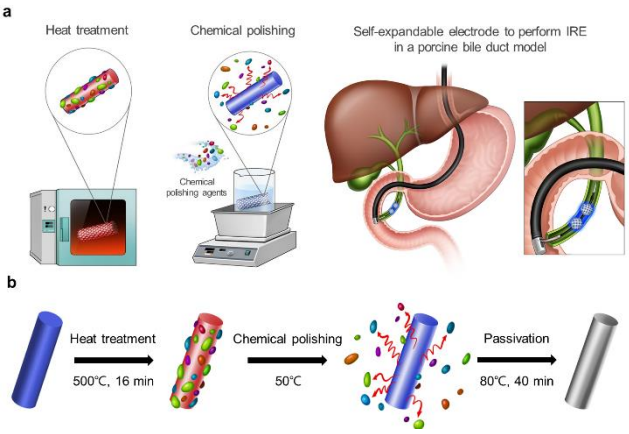


그림 1. Ni-Ti 합금 와이어의 화학적 연마 개략도 및 디자인

주사전자현미경(SEM), 원자 분포는 에너지 분산 X선 분광법(EDS)을 사용하였다. Image J 소프트웨어를 사용한 화학연마 전, 후 와이어의 두께, 반도체 파라미터 분석기를 사용한 전류밀도-전압 특성과 저항 측정을 진행하였다. SE의 기계적 특성은 만능 시험기(UTM)를 사용하여 압축, 주기, 3점 굽힘 테스트를 진행하고 특성화 하였다.

실험에 사용된 SE는 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: 32로 설정되었다.

생체 내 평가는 아산생명과학연구원 동물실험위원회(2020-14-148)의 승인을 받았으며, *in vivo* 돼지 연구를 위한 최적의 전기장 강도는 TTC로 염색된 감자 조직을 통해 결정되었다 (전계강도: 500 V/cm, 펄스 폭: 100 μs, 펄스 간격: 2,000 μs, 펄스 수: 32). SE를 사용한 IRE는 돼지 CBD에서 평가되었다. IRE의 타당성 및 효능은 담괸조영술, 내시경, 조직학적 검사 및 면역조직화학적 분석을 통해 조사되었다.

3. 연구 결과

Ni-Ti 합금 와이어의 화학적 연마는 성공적으로 수행되었다. SEM 이미지 결과에 따르면, 열처리된 와이어의 표면은 상태적으로 거친 반면 화학적으로 연마된 와이어의 표면은 매끄럽고 흠집이 없었다. EDS를 통한 원소 분석 결과 탄소(C)와 산소(O)의 원자 백분율은 열처리된 와이어에서 17.17%와 13.51%, 화학적 연마 공정을 거친 와이어에서 8.22%와 3.33%로 확인되었다. 대조군, 열처리 및 화학적 연마 공정을 거친 와이어의 평균 두께는 각각 0.627 ± 0.006, 0.668 ± 0.005 및 0.601 ± 0.001mm였다. 또한, 화학적 연마공정을 거친 와이어의 전류밀도는 향상되었고, 저항은 유의미하게 낮음이 확인되었다. 기계적 특성은 열처리된 SE보다 화학적으로 연마된 SE 샘플에서 약간 감소하였다. 그러나 화학적으로 연마된 SE는 높은 응력을 견딜 수 있고 자체 확장 특성을 유지하여 전극으로 사용하기에 충분한 강도가 입증되었다 (그림 2).

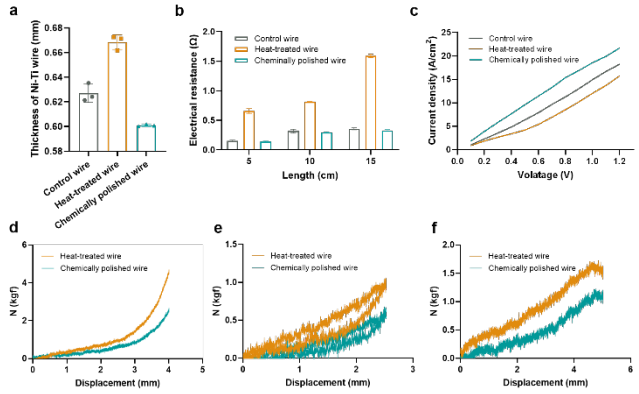


그림 2. Ni-Ti 합금 와이어의 형태학적 및 전기적 특성

화학적으로 연마된 Ni-Ti 와이어를 사용하는 IRE는 성공적으로 암세포 사멸을 유도했다. 세포 사멸률은 대조군에 비해 전계강도 증가에 비례하게 증가하였다. 죽은 세포는 Ni-Ti 합금 와이어 전극 근처에서 두드러지게 관찰되었다(모두 $p < 0.001$). 또한, IRE 처리된 감자 조직은 전계 강도 의존 방식으로 죽은 세포를 포함하는 비가역적 및 가역적 전기천공 영역을 명확하게 드러냈다(그림 3).

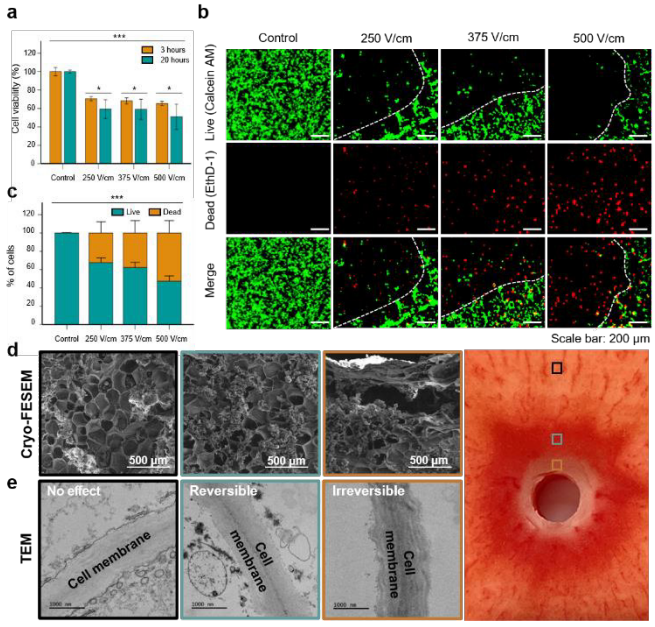


그림 3. Ni-Ti 합금 와이어의 IRE에 의한 세포 독성 및 생존율

SE를 사용한 양극성 IRE는 도관 천공, 궤양 형성 및 출혈과 같은 절차 합병증 없이 모든 돼지에서 기술적으로 성공적 이였다. 후속 담관 조영술 소견은 대조군과 IRE시술군 간의 유의한 차이가 없었다(6.25 ± 0.34 mm vs. 6.32 ± 0.54 mm, $p = 0.726$)(그림 4a, b). 또한, 내시경 이미지는 모든 돼지에서 절제된 CBD의 출혈 및 점막 손상이 관찰되지 않았지만, IRE 시술 직후 SE 주변에서 홍반과 같은 가벼운 점막 손상이 관찰되었다(그림 4c). 실제로 통계 분석과 함께 조직학에 대한 생체 내 연구는 TUNEL, HSP70, 염증세포의 과발현을 유도하는 CBD의 점막을 성공적이고 균등하게 제거할 수 있음을 보여주었다(그림 4d-g).

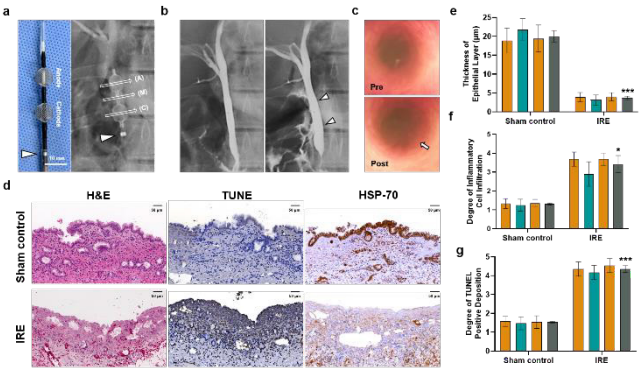


그림 4. 돼지 CBD의 생체 내 시술 결과

4. 결론

연구 결과를 바탕으로 내강 기관의 양극성 IRE를 위해 화학적으로 연마된 Ni-Ti 합금으로 만든 새로운 SE 플랫폼을 성공적으로 제작했다. SE의 간단한 화학 연마 공정은 증가된 전기 전도성, 감소된 탄소 및 산소 수중, 우수한 기계적 및 자체 확장 특성을 보여 주었다. 최적화된 전기장 강도를 사용하는 생체 내 연구는 SE를 사용하는 IRE가 돼지 CBD에서 균일하게 분포된 점막 손상을 유도하고 도관 천공 또는 협착 형성이 없음을 보여 주었다. 이 연구는 악성 담도 폐쇄에 대한 새로운 치료전략으로 돼지 CBD에서 기술적으로 실현 가능하고 안전한 IRE의 기본 개념을 입증했다.

5. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2022R1C1003205).

6.참고 문헌

[1] Siersema, P. D., Treatment options for esophageal strictures. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 2008, 5 (3), 142-152.

[2] Park, Jung-Hoon, et al. "Gastroduodenal stent placement versus surgical gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstructions in patients with unresectable gastric cancer: a propensity score-matched analysis." European radiology 26 (2016): 2436-2445.

[3] Wagner, H. J., et al. "Plastic endoprostheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial." Endoscopy 25.03 (1993): 213-218.

P-186

폐암 치료를 위한 도세탁셀이 적재된 실크 피브로인 마이크로입자 개발

조혜연, 장휘진, 황윤호, 박상효, 기재홍*
연세대학교 의공학과

Development of Docetaxel-Loaded Silk Fibroin microparticles for Lung Cancer Treatment

Hyeyoun Cho, Hwijin Jang, Yoonho Hwang, Sanghyo Park , Jaehong Key*
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
*jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

Lung cancer has very high mortality and morbidity. Current treatment methods for lung cancer include surgical resection, radiation therapy, and chemotherapy. However, these treatments have limitations in terms of efficacy and can cause damage to healthy tissues. Therefore, efficient drug delivery systems are necessary to improve the treatment of lung cancer. Previous studies have shown that particles with a size of 3μm and a discoid shape accumulate in the lungs. Silk protein, extracted from Bombyx mori silk, has been extensively studied due to its biocompatibility and mechanical properties. Silk protein is composed of Silk Sericin (SS) and Silk Fibroin (SF). SF has excellent biocompatibility, controlled biodegradability, and low immunogenicity. In this research, docetaxel-loaded SF 3μm discoidal microparticles were designed, and their morphology and stability under different pH conditions were evaluated. The therapeutic effect was also confirmed through animal experiments. The research method involved extracting SF from Bombyx mori silk by removing the impurities and sericin through autoclaving and lithium bromide solution treatment. The SF was then dissolved in an organic solvent, and the discoidal microparticles were formed through a water-in-oil emulsion method. The morphology and stability of the microparticles were evaluated under different pH conditions. The docetaxel-loaded SF microparticles were administered to mice with lung cancer, and the therapeutic effect was evaluated by measuring tumor growth and survival rate.

1. 연구 배경

암은 우리나라 사망 원인 중 가장 큰 비율을 차지하고 있으며, 폐암은 사망률과 발병률이 매우 높은 암 중 하나이다. 현재 암을 치료하는 방법으로는 절제술, 방사선 치료, 항암 화학 요법 등이 있는데 절제술은 가장 효과적인 방법이나, 초기 환자에 국한되어 있고 전체 환자의 20% 미만에게만 적용이 가능하다. 방사선 요법은 수술이 불가능한 환자들에게 적용이 가능하지만, 수술에 비해 완치율이 낮다. 화학 항암 요법은 세포 분열을 억제하는 독성 물질을 주사해 암세포를 공격하지만, 비표적화 특성으로 인해 정확성이 부족하여 정상 조직의 손상이 불가피하다. 따라서 이러한 문제점을 개선하기 위해 약물전달시스템을 통한 효율적인 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.

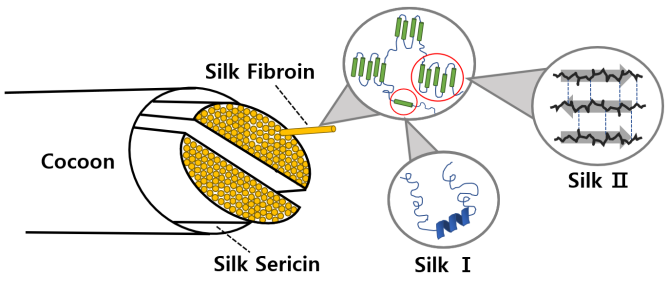


그림 1. Silk Fibroin의 모식도

Bombyx mori silk에서 추출한 Silk Protein은 biomedicine, cosmetics, structural material 등 다양한 분야에서 폭넓게 연구되고 있다. Silk Protein은 누에에서 추출한 천연 섬유로 친수성 단백질인 Silk Sericin(SS)과 소수성 단백질인 Silk Fibroin(SF)으로 구성되어 있다[2].

Silk Fibroin은 이황화 결합으로 연결된 이중 가닥 불용성 단백질로 cocoon의 60~70%를 차지하고 있으며 뛰어난 기계적 특성, 우수한 생체 적합성과 제어 가능한 생분해성, 낮은 면역원성의 특징을 가지며 silk I, silk II의 구조적 형태로 존재한다. Silk I은 수용성 형태이며 random coil과 높은 비율의 α-helix 구조로 구성된다. Silk II는 주로 β-sheet 구조를 가지며 더욱 안정적이고 수불용성이다. Silk I에서 Silk II로의 변환은 유기용매 처리, 물리적 전달, 전자기장 등 다양한 방법으로 가능하다. Silk fibroin으로 만들어진 약물전달체는 생체 내 분해 속도가 느려 적재된 약물의 안정성을 유지하고 체내 순환을 연장시키는 역할을 할 수 있다.

본 연구에서는 폐암 화학 항암제 docetaxel을 적재한 silk fibroin 3㎛ discoidal microparticle을 설계하였고 입자의 형태학적 특성, pH에 따른 안정성을 평가하고 동물실험을 통해 치료효과를 검증하였다.

2.연구 방법

(1) Silk fibroin 추출

Bombyx mori silk 표면의 불순물을 제거하고 autoclave를 이용해 120°C에 1시간 30분 동안 끓여 표면의 친수성 성분을 띄는 Silk Sericin을 제거하였다. Sericin을 제거한 silk fiber을 하루 동안 건조하고 lithium bromide solution에 용해시킨 후 투석하여 염을 제거하였다. 염을 제거한 SF는 동결건조하였다.

(2) Silk fibroin 3㎛ discoidal microparticles 생산

동결건조된 SF와 docetaxel을 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol(HFIP)에 용해시키고 3㎛의 디스크 형태의 패턴이 그려져 있는 PVA template에 loading 하였다. Loading된 PVA template은 건조해 유기용매를 증발시키고 silk fibroin의 β-sheet 유도를 위해 ethanol에 2시간 동안 침지시켰다. 그리고 2시간동안 DI water에 교반시켜 입자를 분리하고 필터과정을 통해 불순물을 제거한 후 동결건조하여 생산하였다.

(3) 입자의 형태학적 특성 평가

입자를 DI water에 분산시켜 Dynamic Light Scattering(DLS, Zetasizer Nano zs90, UK)로 입자의 크기와 제타전위를 측정하였다. 입자의 형태는 공초점 현미경과 SEM을 이용하여 관찰하였다.

(4) pH에 따른 안정성 평가

37°C의 인산 완충 생리 식염수(PBS, pH 5.4, pH 7.4)에서 측정하였다. 입자는 0.2mg/ml로 분산시키고 zetasizer를 사용하여 입자의 평균 크기 변화를 10일동안 관찰하였다.

(5) 생체 내 항종양 효능 평가

생체 내 항종양 효능 평가는 SCC7 폐암 세포를 투여한 BALB/c nude 마우스에서 평가하였다. SCC7 세포(5*10^5 cell)를 꼬리 정맥을 통해 주입하여 폐암 모델을 개발하고 식염수, docetaxel, SF DPPs, DTX-SF DPPs를 세포 주입 후 8일부터 3일 간격으로 정맥 투여하여 폐 표본을 촬영하였다.

3. 연구 결과

입자의 형태학적 특성은 그림 2을 통해 확인할 수 있다. 입자는 약물을 적재한 후에도 유사한 크기를 가짐을 확인하였고 제타전위의 값이 -30mV로 물리적 콜로이드 안정성을 가짐을 알 수 있다. 또한 현미경 이미지를 통해 입자가 3㎛의 원반 형태이며, 균일한 크기와 모양으로 생산되었음을 확인하였다.

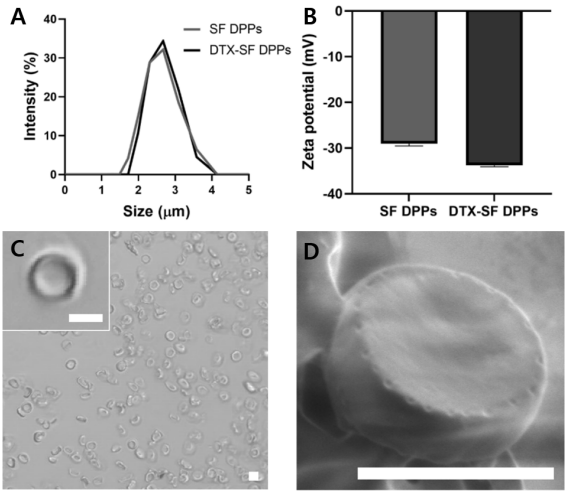


그림 2. DTX-SF DPPs의 형태학적 특성

(A)크기분포 (B)제타전위 (C)공초점현미경 (D) SEM 이미지 (Scale bar=2㎛)

그림3은 입자의 안정성을 평가한 그래프이다. 입자의 안정성 평가는 암세포의 미세환경을 모방한 pH 5.4와 폐의 pH 환경을 모방한 pH 7.4에서 진행하였다. 암세포 미세환경인 산성환경에서 보다 빨리 분해되지만 전체적으로 10일동안 입자의 크기가 크게 변하지 않았다.

그림 4는 생체 내 항종양 효능 평가 결과이다. 식염수와 SF DPPs를 처리한 군에서는 폐 전이가 빠르게 진행되었고 docetaxel은 종양 결절의 크기가 감소한 것을 볼 수 있다. 또한 DTX-SF DPPs의 경우 폐의 종양 결절의 크기가 가장 작은 것을 확인할 수 있다.

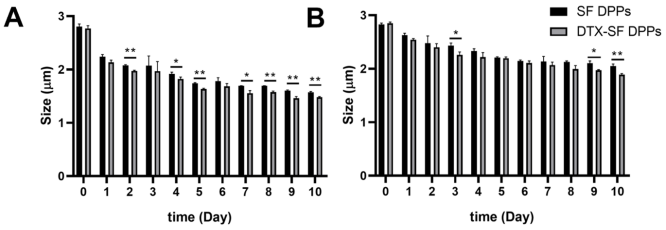


그림 3. SF DPPs와 DTX-SF DPPs의 안정성 분석

(A) pH 5.4 (B)pH 7.4

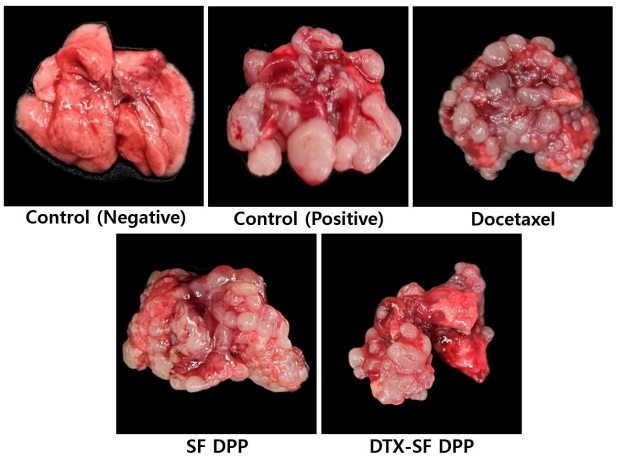


그림 4. 생체 내 항종양 효능 평가. 폐암이 있는 BALB-c/nude 마우스에서 얻은 폐 표본 이미지

효과적인 폐암 치료를 위한 약물전달시스템으로서 Silk Fibroin으로 제작된 마이크 입자(DTX-SF DPPs)는 충분한 양의 항암제를 폐로 집중적으로 전달할 수 있으며, 적절한 약물 방출을 통해 우수한 치료 효과를 나타낸다. 이러한 약물전달시스템은 약물로 인해 유발되는 부작용을 감소시키고 약물 방출 속도를 조절하여 치료 효과를 증대시킬 수 있다. 이는 다양한 약물에 적용이 가능하며 폐 질환을 위한 약물전달시스템 개발에 대한 가능성을 제시한다.

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

특발성 폐섬유증 치료를 위한 닌테다닙이 적재된 고분자 입자

박상효, 조혜연, 장휘진, 황윤호, 기재홍*
연세대학교 의공학과

Discoidal Polymeric Particles loaded with Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Sanghyo Park, Hyeyoun Cho, Hwijin Jang, Yoonho Hwang, 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 pulmonary disorder with no recognized origin. The FDA only conditionally recommends nintedanib and pirfenidone as treatments for IPF, although studies have shown that these drugs can have side effects including nausea, diarrhea, and liver toxicity. In order to effectively treat IPF, this work looked into the in vitro physicochemical characteristics of 3 μm discoidal polymeric particles containing nintedanib, namely their dynamic light scattering and loading capacity. Future research will examine a substance's stability, biodistribution, and therapeutic effectiveness.

I. BACKGROUND

특발성 폐섬유증은 섬유증 중에서도 가장 예후가 좋지 않은 병이다. 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 간독성 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) ratio별 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-PLGA-DPPs의 형태학적 특성은 주사전자현미경과 형광현미경을 이용하여 확인하였다(그림1).

III. RESULTS AND DISCUSSION

PLGA ratio가 다른 Nib-PLGA-DPPs는 top-down 방식으로 생산되어 균일한 모양과 크기를 가지고 있는 것을 주사전자현미경과 형광현미경을 통해 알 수 있었다 (그림1). PLGA(50:50, 85:15)-DPPs의 hydrodynamic diameter는 약 2.82 ± 0.47 μm, 2.82 ± 0.82 μm 로 측정되었다. Zeta-potential는 약 -30.9 ± 4.52mV, -31.9 ± 3.95 mV 로 음전하를 띄고 있다. 이는 PLGA의 functional group에 COOH가 있기 때문이다. 또한, nintedanib이 적재된 Nib-PLGA(50:50, 85:15)-DPPs의 hydrodynamic diameter는 약 2.86 ± 0.19 μm, 2.89 ± 0.29 μm 로 측정되었다. Zeta-potential는 약 -23.0 ± 3.81mV, -24.9 ± 5.42 mV로 음전하를 띄고 있다. 약물의 적재량은 약 15.82 ± 0.12%, 15.71 ± 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.

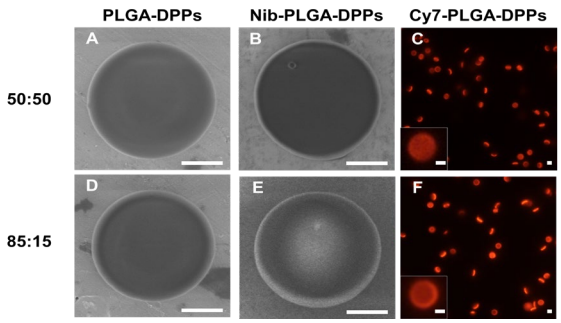


그림1. PLGA-DPPs, Nib-PLGA-DPPs, Cy7-PLGA-DPPs의 형태학적 특성 분석

	PLGA(50:50)-DPPs	PLGA(85:15)-DPPs
Mean particle size (d.μm)	2.82 ± 0.47	2.82 ± 0.82
ζ-potential (mV)	-30.9 ± 4.52	-31.9 ± 3.95

	Nib-PLGA(50:50)-DPPs	Nib-PLGA(85:15)-DPPs
Mean particle size (d.μm)	2.86 ± 0.19	2.89 ± 0.29
ζ-potential (mV)	-23.0 ± 3.81	-24.9 ± 5.42
Loading amount (%)	15.82 ± 0.12	15.71 ± 0.12

그림2. PLGA-DPPs, Nib-PLGA-DPPs의 크기, 표면 전하, 약물 적재량 평가

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. Ryerson, C. J., Kolb, M. The increasing mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: fact or fallacy?. *European Respiratory Journal*, **2018**, *51*.1.
3. Fraser, E., Hoyles, R. K. Therapeutic advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Medicine*, **2016**, *16*, 42.
4. 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.
5. Blanco, E.; Shen, H.; Ferrari, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature biotechnology* **2015**, *33*, 941.

P-188

폐색전증의 효과적 치료를 위한 생분해성 비구형 표적 약물전달체 개발

장휘진, 조혜연, 박상효, 황윤호, 기재홍*

연세대학교 의공학과

Development of biodegradable non-spherical targeting drug carriers for effective treatment of pulmonary embolism

Hwijin Jang, Hyeyoun Cho, Sanghyo Park, Yoonho Hwang, Jaehong Key*

Department of Biomedical Engineering, College of Software and Digital Healthcare Convergence, Yonsei University, Korea

*jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is a disease caused by a blood clot that obstructs pulmonary circulation and can lead to pulmonary hypertension, right heart failure and death. Antithrombotic drugs, such as thrombolytics, are used to treat thromboembolic disorders but can cause serious side effects on the circulatory system. Therefore, it is important to develop targeted thrombolytic therapies to minimize side effects and increase therapeutic efficacy. In this study, a drug delivery system was developed by loading rtPA, a clot dissolving agent, into 3㎛ discoidal particles that accumulate well in the lungs using biodegradable polymers. It was confirmed through FT-IR that PLGA and PEI were synthesized, and the surface potential of the synthesized particles was measured using a Dynamic light scattering(DLS). The discoidal particles had a lower surface potential, indicating successful loading of the thrombolytic agent. Therefore, the drug delivery system developed in this study is expected to effectively treat pulmonary embolism while minimizing the side effects of rtPA, a thrombolytic agent.

1. 연구 배경

폐색전증는 심근 경색 및 허혈성 뇌졸중에 이어 세번째로 흔한 심혈관 질환 중 하나이다[1]. 폐색전증은 폐순환을 방해하는 혈전에 의해 발생하며, 폐고혈압, 우심부전, 사망으로 이어지는 질병이다[2]. 혈전은 처음 하지, 골반 또는 오른쪽 심장 깊은 정맥에서 시작하여 전신 순환을 통해 폐 혈관계로 이동하고 갑자기 또는 반복적으로 폐동맥을 차단하여 발생하는 질병이다.

현재 임상에서 사용되는 항혈전제는 일반적으로 혈전 형성을 방지하기 위해 작용하는 항응고제, 혈전을 용해시키거나 형성을 늦추거나 방지하는 혈전용해제로 분류된다[3]. 그 중 혈전용해제는 streptokinase (SK), urokinase plasminogen activator (uPA), tissue plasminogen activator (tPA), recombinant tPA(rtPA)등이 혈전증 질환의 주요 치료제로 사용된다[4]. rtPA는 플라스미노겐을 플라스민으로 전환하는 것을 촉매하는 serin protease이다. 그러나 복잡한 단백질 거대분자로서 혈류내에서 다양한 활성화를 겪는다. 또한 반감기가 짧기 때문에 고용량으로 주입해야하므로 순환계에서 심각한 부작용이 발생할 수 있다[3]. 따라서 이러한 혈전용해제의 부작용을 줄이기 위해서는 표적 혈전용해 용법의 개발이 필요하다.

약물전달시스템이란 필요한 약물을 원하는 표적부위에 효율적으로 전달하는 것을 목표로 한다. 따라서 정상세포에 대한 부작용을 최소화하고 약물의 효능을 극대화하여 치료효과를 개선시킬 수 있다. 폐에 효과적적인 약물전달을 위해서는 전달체의 크기와 형태를 조절하여 폐에 잘 축적되도록 해야한다. 디스크 형태의 3μm 입자는 폐에 잘 축적된다는 것이 밝혀졌다[5]. 또한 디스크 형태의 마이크로 크기의 입자는 구형의 나노입자보다 식균작용을 피하는데 유리하다고 알려져 있다. 또한 약물전달체는 혈관을 막지 않지 않고 신체에서 안전하게 분해되는 것이 중요하다.

Poly(lacitc-co-glycolic acid)(PLGA)는 lactide와 glycolide가 결합된 생체적합성 및 생분해성 고분자로 FDA에 승인된 폴리머이다. 따라서 본 연구에서는 생분해성 고분자인 PLGA를 사용하여 폐에 잘 축적되는 디스크 형태의 3μm 입자에 혈전용해제인 rtPA를 로딩하여 약물전달체를 개발하였다.

2.연구 방법

1) 폴리머 합성 (PLGA-PEI Conjugation)

Poly(lactic-co-glycolic acid)(50:50, MW 24,000-38,000)와 polyethylenimine(MW ~25,000) (PEI, Sigma-Aldrich, USA)를 DCC-NHS 반응을 이용하여 PLGA의 카르복실기와 PEI의 아민기를 결합시켰다.

2) 입자제작

Top-down 방식을 이용하여 3μm의 Discoidal polymeric particle (DPP)입자를 생산하였다. Electron Beam Lithography (EBL) 방법을 사용하여, 직경 3μm, 높이 1.49μm의 실리콘 주형을 제작하였으며, 이 주형에 PDMS를 부어 주형과 반대 패턴의 PDMS template를 제작하였다. PDMS template에 PVA를 사용하여 주형과 동일한 패턴의 필름을 제작하였다. ㄹ최종 얻어진 PVA필름에 PLGA-PEI 폴리머와 약물(rtPA)를 유기용매에 녹인 후, 유기용매를 증발시켰다. 로딩된 PVA필름은 증류수에 2시간 동안 교반하였다. 이후, 1차적으로 나일론 필터(100um)를 사용하여 용해되지 않은 큰 이물질을 제거하고 1.2um의 멤브레인 필터를 사용하여 입자를 수득하였다. 수득 된 입자는 원심분리하여 상층액 제거 후 pellet만 동결건조하였다.

(3) 분석방법

FT-IR를 사용하여 PLGA와 PLGA-PEI의 동결건조된 파우더를 측정하였다. 약물전달체의 크기와 표면전위 측정을 위해 멀티사이저와 Dynamic light

scattering(DLS)를 사용하였다. 크기의 경우, ISOTON II에 20ml에 입자 20ul를 희석하여 멀티사이저를 이용하여 측정하였으며, 표면전위의 경우 이에 3차증류수 990ul에 입자 10ul를 희석하여 측정하였다.

3. 연구 결과

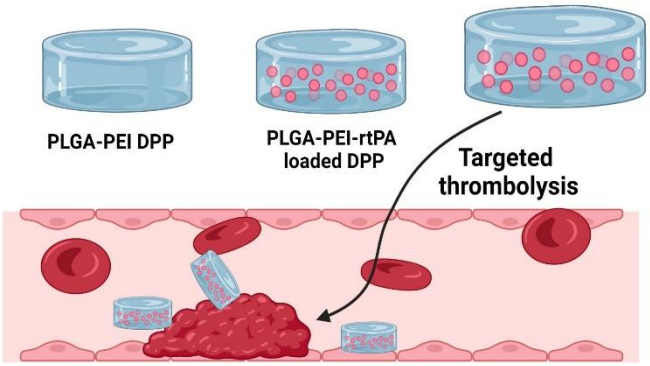


그림 1. 약물전달체의 모식도(Created with BioRender.com.)

본 연구에서는 고분자와 혈전용해제인 rtPA를 사용하여 3μm 입자를 제작하였다. 약물전달체의 형태는 그림1과 같으며, 3μm의 디스크 형태를 갖는다. 폴리머의 경우 PLGA와 PEI를 DCC-NHS반응을 이용하여 합성하였으며, 그 결과 그림2과 같다.

FT-IR로 관찰한 결과, 아민그룹은 3300-3000 cm-1에서 파장을 가지는 것으로 알려져 있으며 PLGA-PEI의 경우 해당 파장에서 투과도를 나타낸 것을 확인하였다.

약물전달체의 크기와 표면전위를 측정한 결과 그림3과 같다. 멀티사이저와 DLS로 측정하였으며, 그 결과 약물이 탑재되어 있지 않는 PLGA-PEI DPP의 경우 크기는 2.25±1.96μm이며, 표면전위는 +11.93±2.12mV가 측정되었다. 약물이 탑재되어 있는 PLGA-PEI-rtPA DPP의 경우 크기는 2.02±1.2μm이며, 표면전위는 +6.42±1.68mV가 측정되었다. 혈전용해제의 경우 단백질로 구성되어 있으며, 이는 음전하를 가진다. 따라서, 약물이 로딩된 입자는 약물이 로딩되어 있지 않은 입자보다 음전하로 표면전위가 떨어진 것을 확인할 수 있다.

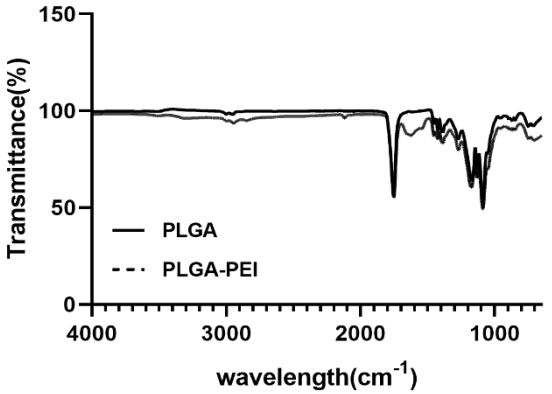


그림 2. PLGA 및 PLGA-PEI의 FT-IR 그래프

효과적인 폐색전증 치료를 위한 약물전달체를 개발하였으며, 폐 속 혈전에 표적으로 전달하기 위하여, 혈전용해제인 rtPA 탑재한 생분해성 디스크형태의 3μm 약물전달체를 개발하였다. 디스크형태의 3μm 입자는 폐에 잘 축적이 된다고 알려져 있으며, 본 연구에서 개발한 약물전달체는 지속 방출을 통해 약물의 부작용을 줄이면서, 혈전을 용해할 수 있다. 또한 본 연구에서 개발한 약물전달체는 양전하를 가지며, 음전하를 가지는 혈전을 표적할 수 있는 리간드와 정전기적 상호작용으로 결합이 가능하다.

	PGLA-PEI DPP	PLGA-PEI-rtPA DPP
Size(μm)	2.25±1.96	2.02±1.2
Zeta potential(mV)	11.93±2.12	6.42±1.68

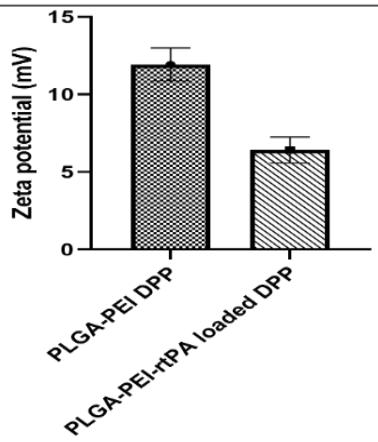


그림 3. 약물전달체 크기 및 표면전위

추후 이러한 혈전을 표적 할 수 있는 리간드를 결합시키거나, 초음파를 사용하면 혈전 부위를 효율적으로 표적 할 수 있을 것이다.

따라서, 본 연구에서 개발한 약물전달체는 적은 양의 약물로도 충분한 치료효과를 나타내며, 기존 약물의 부작용을 최소화할 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (No. 2022R1-F1A1069516)

5.참고 문헌

[1] Rivera-Lebron, Belinda, et al. "Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium." Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 25 (2019): 1076029619853037.potential

[2] Cao, Yunshan, et al. "In situ pulmonary artery thrombosis: a previously overlooked disease." Frontiers in pharmacology 12 (2021): 671589.

[3] Huang, Ting, Ni Li, and Jianqing Gao. "Recent strategies on targeted delivery of thrombolytics." Asian journal of pharmaceutical sciences 14.3 (2019): 233-247.

[4] Jinatongthai, Peerawat, et al. "Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis." The Lancet 390.10096 (2017): 747-759.

[5] Decuzzi, P., et al. "Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles." Journal of Controlled Release 141.3 (2010): 320-327.

P-189

피부모사팬텀을 이용한 플라즈마 및 초음파영동법에 의한 화장품 경피흡수 평가

황윤호, 장휘진, 조혜연, 박상효, 박유진, 기재홍*

연세대학교 의공학과

Evaluation of Cosmetic Transdermal Absorption by Plasma and Sonophoresis Using a Skin Mimicking Phantom

Yoonho Hwang, Hwijin Jang, Hyeyoun Cho, Sanghyo Park, Yujin Park, Jaehong Key*

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

*jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

The beauty medical device market is rapidly growing and estimated global market size is $17.8 billion, making it a highly promising industry with a high potential for growth. Beauty medical devices, with laser technology at the core, are experiencing the fastest growth in the Facial field, which includes cosmetic delivery technology. Among them, using ultrasound and plasma are most commonly method in dermatological clinics. Sonophoresis increases transdermal drug absorption by using the cavitation effect, where cosmetics are encapsulated in bubbles generated by low-frequency ultrasound. Plasma-therapy creates temporary pores through biochemical reactions with skin cells induced by ROS generated from devices, increasing transdermal absorption. However, the concept of medical devices for cosmetics absorption-treatments is presented only abstractly in practice, without precise principles and quantitative data analysis. To quantitatively analyze the effect of transdermal absorption by plasma and ultrasound, used 3D printing skin mimicking phantom to measure the permeability of the Strat-M^{TM} membrane, an artificial skin membrane, with plasma and ultrasound devices. After 5 minutes of treatment, the control group showed a permeability rate of 11.87%, while treated with only ultrasound(SONO) showed 16.36%. Furthermore, treated with both plasma and ultrasound(Plasma+SONO) showed 20.45%. After 10 minutes, the permeability rates for each condition were 24.01%, 25.87%, and 50.56%, respectively.

1. 연구 배경

미용 의료기기 시장은 인구의 고령화, 여성의 경제력 향상, 남성 수요층의 확대, 관련 기술의 발전과 함께 마스크 의무 착용 해제에 따른 피부미용에 대한 수요 증가에 의해 빠르게 성장하고 있다. 2024년 세계 미용 의료기기 시장 예상 규모는 178억 달러로 기대 가치가 매우 높은 산업으로 평가되고 있다. 이러한 미용 의료기기는 레이저 기술을 중심으로 발전해 기술이 다각화되고 있으며, 고강도 집속 초음파 기기와 고주파 기기를 통한 화장품 전달 기술에 대한 얼굴 피부 미용분야가 가장 빠르게 성장하고 있다.

관련된 피부 미용법으로는 고전압을 이용하는 전기침공법, 전위차를 주어 피부 투과를 증가시키는 이온영동법, 고전압, 고주파로 인해 플라즈마 기체와 피부세포의 생리학적 반응을 이용한 플라즈마 치료법, 초음파를 이용한 초음파영동법 등이 있다. 그 중 초음파와 플라즈마를 이용하는 방법은 피부과 클리닉에서 가장 일반적으로 사용되고 있다.

초음파영동법은 저주파 초음파에 의해 발생한 기포에 화장품이 내재되어 세포막의 접합 및 투과를 증가시키는 공동현상을 통해 약물의 경피흡수를 증가시키며[1], 플라즈마 치료법은 의료기기에서 발생한 활성 기체가 피부 세포와의 생화학적 반응으로 일시적인 기공을 발생해, 경피흡수를 증가하게 한다[2].

그러나 실제 피부과에서 피부미용 의료기기를 사용한 화장품 흡수 증가 효과의 원리는 추상적으로 제시될 뿐, 정확한 이유와 정량적인 데이터 분석이 이루어지지 않고 있다. 이를 위해, 3D 프린팅으로 제작한 피부모사팬텀를 사용하여 피부과 피부미용 의료기기애 의한 화장품의 Strat-M^{TM} membrane(Merck, DEU) 투과율을 측정하여 플라즈마 치료와 초음파영동법의 효과를 정량적으로 확인하였다.

2. 연구 방법

(1) 피부모사팬텀 3D프린팅 제작

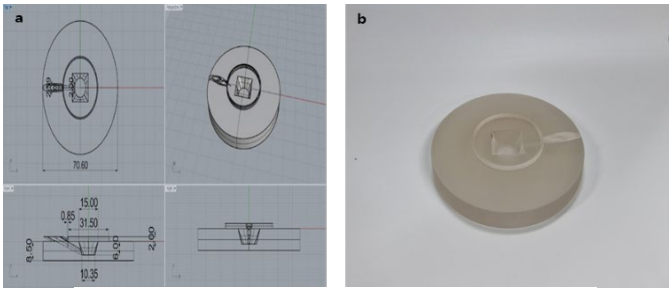


그림 1. 화장품 투과 실험 전용 피부모사 팬텀의
(a) 3D 모델링 설계도 (b) 3D 프린팅 결과물

화장품 투과율 측정을 위한 피부모사팬텀을 3D프린팅 전문업체(디자인 말랑, KOR)를 통해 주문 제작했다. 그림 1처럼 $70.60 \times 70.60 \times 8.50mm(W \times D \times H)$의 원통형으로 본체를 제작했으며, 높이 6.00mm , 최상층 직경 15.00mm 에서 10.35mm로 좁아지는 공간을 내부에 형성하도록 했다. 또한 직경 2.00mm의 내부 공간으로부터 외부의 용매 이동관을 만들어 수용액의 주입, 추출을 할 수 있도록 3D 모델링 소프트웨어(3D printer, 3D System, USA)을 이용하여 설계했다. 이후 3D 프린터(ProJetMJP 2500Plus, 3D Systems, USA)을 이용해 출력했다.

(2) 플라즈마, 초음파 피부미용 의료기기

플라즈마 및 초음파 피부 미용 의료기기 PURISMA(대양의료기㈜, KOR)를 사용했다. 플라즈마 핸드피스는 100kHz, 초음파 핸드피스는 1MHz의 주파수로 출력되었다. 플라즈마와 초음파 장비 모두 on/off duration을 최대로 하기 위해 intensity level 3로 실험을 진행하였으며, intensity level에 따른 출력 주파수 차이는 없었다.

(3) 피부모사팬텀을 이용한 화장품 투과율 측정

증류수와 에탄올을 1:1 비율로 수용액을 제작 후, 내부공간에 1ml 채운 뒤, Strat-M™ membrane을 팬텀에 올려두고 양면 테이프를 사용하여 고정했다. 화장품 도포 전 플라즈마를 membrane에 10분간 처리하였다. 이후 100μl의 화장품(L-ascorbic 25% topical serum, Censil, KOR)을 membrane 위에 도포한 뒤 초음파를 처리했다[3].

초음파 처리 5분 후 내부 공간 수용액을 추출 및 새로운 수용액을 주입하였고, 다시 5분 뒤 수용액을 추출해 96-well plate에 담아 290nm 파장의 흡광도 분석(Synergy HTX multimode reader, BioTek Instruments, USA)을 통해 화장품의 membrane 투과율을 측정했다. 이 때 membrane과 내부 공간의 수용액이 직접 맞닿아 있기 때문에, 수동 확산 이동을 통해 화장품이 membrane을 통과할 수 있다. 아무 처리하지 않은 대조군과 초음파만 처리한 실험군, 플라즈마와 초음파를 처리한 실험군의 처리시간 5분, 10분의 수용액 내 화장품 흡광도를 측정 후 아래의 방법으로 투과율을 계산하여 비교했다.

$$\text{투과율}(\%) = \frac{\text{추출한 수용액의 흡광도}}{\text{초기 도포량}(100\mu l)\text{의 화장품 흡광도}} \times 100$$

3. 연구 결과

화장품의 흡광도 분석을 위해 그림 2(a)와 같이 화장품의 스펙트럼 분석을 통해 측정 파장을 290nm로 특정했다. 또한 그림 2(b)는 20개의 표본으로부터 초기 도포량(100μl)의 화장품 흡광도의 평균을 추정한 것이며 3.648의 평균값을 구하였다.

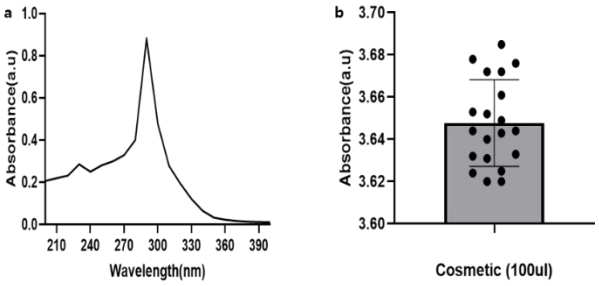


그림 2. 화장품 흡광도 분석 파라미터

그림 3(a)는 각 실험 조건에 따른 처리 5분 뒤의 화장품의 membrane 투과율을, 그림 3(b)는 처리 10분 뒤의 투과율을 비교한 것이다. 처리 5분 뒤, 아무 처리하지 않은 대조군 11.87%, 초음파만 처리한 실험군(SONO) 16.36%플라즈마와 초음파 모두 처리한 실험군(Plasma+SONO) 20.45%의 투과율을 보였다. 10분 뒤에는 각 조건에서 24.01%, 25.87%, 50.56%의 투과율을 나타냈다. 초음파만 처리한 경우 5분 뒤 투과율이 대조군과 차이를 보이며 경피흡수 증과 효과를 나타냈지만, 처리 10분 후의 결과에선 대조군과 차이를 거의 보이지 않았다. 반면 플라즈마와 초음파를 처리한 조건에선 처리 5분, 10분 모두 가장 높은 투과율을 보였다. 특히 10분 뒤의 투과율에서 대조군과 초음파만 처리한 실험군에 비해 2배 이상 차이를 나타냈으며, 플라즈마의 전 처리 membrane 자극과 초음파의 공동현상의 시너지 효과에 의해 더 높은 투과율을 보인 것으로 예상된다.

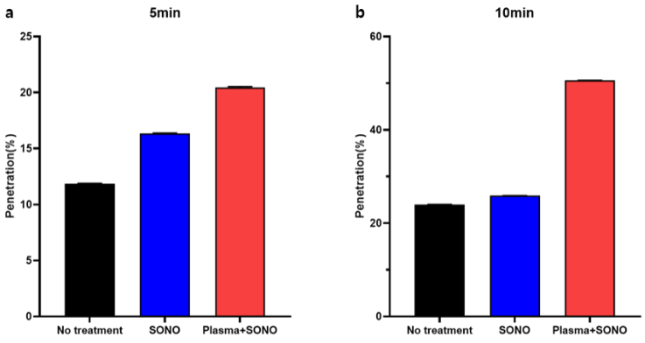


그림 3. 화장품의 Strat-M™ membrane 투과율

결론적으로 본 연구를 통해 초음파영동법과 플라즈마치료의 화장품 경피흡수 증가효과를 정량적으로 확인할 수 있었다. 더불어, 초음파 기기의 단독사용보다 플라즈마 기기를 이용한 전 처리가 함께 진행되는 것이 화장품 경피흡수를 월등히 증가시키는 시너지 효과를 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 추후 세포실험 및 동물실험을 통해 검증할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (No.2022R1F1A1069516)

5. 참고 문헌

[1] Ahmet Tezel, Samir Mitragotri. “Interactions of Inertial Cavitation Bubbles with Stratum Corneum Lipid Bilayers during Low-Frequency Sonophoresis.” *Biophysical Journal*, Vol85, p3502-3512, 2003

[2] Yoshiyuki Suda, et al. “Reduction in lateral lipid mobility of lipid bilayer membrane by atmospheric pressure plasma irradiation.” *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol55, 03DF05, 2016

[3] Kim, G, et al. “Skin-Mimicking Phantom for Measurment of Cosmetic Transdermal Absorption and Temperature Changes by Sonophoresis.” *Journal of Biomedical Engineering Research*, Vol43, p271-279, 2022

P-190

항암 약물 효율 증대를 위한 무선 약물 전달 디바이스 개발

최성근[1*], 김성찬[2], 이효진[2], 구자현[3], 강승균[1]

서울대학교 재료공학과[1]

한국과학기술연구원 바이오메디컬융합연구본부[2]

고려대학교 바이오의공학과[3]

An implantable wireless device for enhancement of anticancer efficacy

Sung-Geun Choi[1*], Seongchan Kim[2], Hyojin Lee[2], Jahyun Koo[3], Seung-Kyun Kang[1]

Department of materials Science and Engineering, Seoul National University, Korea[1]

Biomedical Research Institue, Korea Institute of Science and Technology, Korea[2]

School of Biomedical Engineering, Korea University, Korea[3]

*holyroot619@snu.ac.kr

Abstract

Implantable drug delivery can localize the drug's effect only to the diseased area, minimizing the amount and side effects of the drug and maximizing the drug's efficacy. Previous implantable drug delivery systems use convection of drug solutions or diffusion of drug solutes for localization of drug effects. However, each method has clear limitations. The convective method causes false delivery to the normal tissue due to the flow of the drug solution, and the diffusion method cannot control the rate of drug release. In addition, since these methods focus on exposing drugs only to the surface of the disease site, it is difficult to target drugs to lesions located in deep tissues. A ionic diode under an electric field depending on the bias direction and amplitude can control the rate of drug release. In forward bias, the ionic diode has ionic conduction and releases ionized drug, whereas in reverse bias, the ion depleted region prevents drug leakage. The strength of the applied voltage can determine the rate of drug release. The drug release type by electrophoresis can concentrate the drug in the swarm. Additionally, an electric field passing through the tissues, called iontophoresis, can induce the drug to reach deeper tissues, increasing the drug's biodistribution.

1. 연구 배경

암은 전세계적으로 주요 병리학적인 죽음의 원인 중 하나이며, 이를 해결하기 위한 많은 연구가 이루어지고 있음에도 아직 해결하지 못한 인류의 난제이다. 약물을 이용한 암 치료는 항상 사용되는 암 치료 방법 중 하나의 gold standard이며, 분자적으로 전달된 약물이 암에 대해 치료효과를 일으키기 때문에, 절제 수술에 비해 정상 조직에 덜 데미지를 주면서 치료할 수 있는 강한 이점이 있다[1]. 기존에는 약물을 정맥 주사를 통해 유입시키는 방법을 주로 사용하고 있지만, 순환 시스템을 통해 유입된 약물에 비해 매우 적은 약물만이 tumor에 전달될 뿐만 아니라, 항암 약물의 독성으로 인해 순환 시스템을 통해 정상 조직으로 전달된 약물이 정상 조직에 해를 끼치는 큰 단점을 가지고 있다.

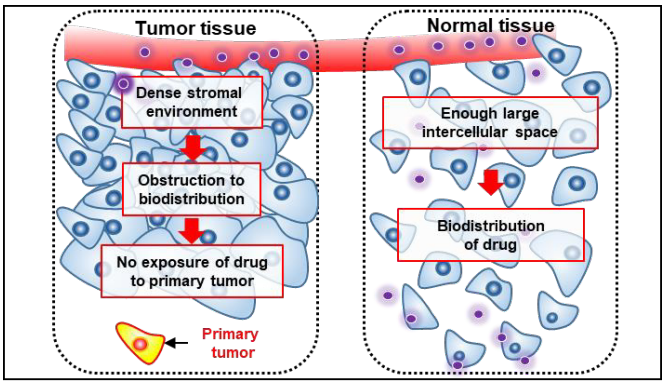


그림 1. 정상 조직과 암 조직의 세포분화밀도 차에 의한 약물 투과율 차이

항암 약물의 효율 증대를 위해 Local drug delivery가 많이 연구되고 있다. Local drug delivery란 암 종양 근처에 고농도의 약물 담지체가 implant되어 약물이 암에만 집중될 수 있도록 하고, 다른 정상 기관에 대한 항암 약물 노출을 감소시켜 약물의 효율성을 증대시킬 수 있다[2]. 하지만, systemic 항암치료를 위해서는 anticancer로 일정 시간 정량의 약물을 방출한 하여 tumor를 치료한 이후에 anticancer에 의해 damage를 입은 정상 조직들이 회복하게 하는 주기적 방출할 수 있어야하며, 저농도로 지속적으로 노출된 tumor의 경우 오히려 약물 내성이 증가하기 때문에 정상 조직 회복 기간에는 약물 노출을 최소화하는 drug delivery system이 필요하다. 더 나아가, 그림 1과 같이 정상 조직에 비해 tumor의 매우 빠른 분화 속도로 인하여 dense stromal environment가 형성되고, interstitial fluid pressure가 상승하여 drug를 내부로 penetration하는 것이 아니라 오히려 effusion 시키고 tumor의 periphery accumulation 시킨다. 이를 해결하기 위해 drug delivery system에 약물 방출 조절뿐만 아니라 drug를 tumor 내부로 침투시키는 힘을 발생시킬 수 있어야 효과적인 tumor를 치료를 할 수 있다[3].

이를 위해 우리는 electrophoresis 기반으로 약물 전달을 조절하고, 방출 시 iontophoresis를 통해 약물을 암 내부에 투과시키는 implantable wireless drug delivery system을 개발하였다.

2.연구 방법

그림 2와 같이 implantable wireless drug delivery system은 drug carrier와 counter electrode 그리고, near-field communication (NFC) system으로 구성되어 있다. Drug carrier는 내부에 약물을 담지하고 있으며, polycation과 polyanion으로 구성된 ionic diode을 기반으로 전기장의

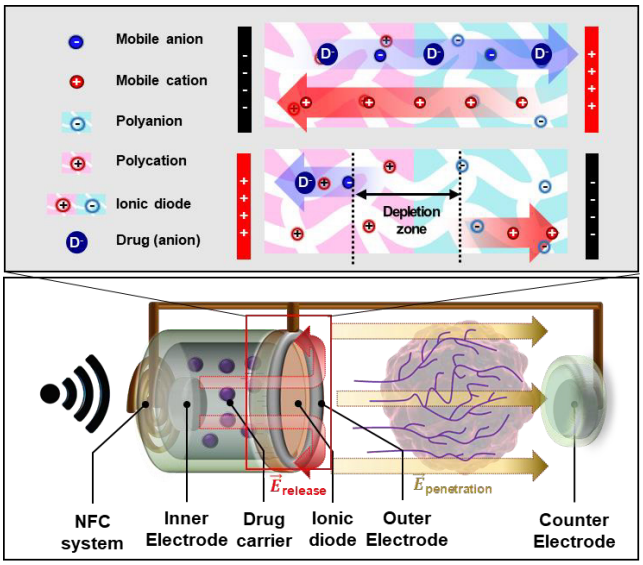


그림 2. implantable wireless drug delivery system 개요도 및 ionic diode를 통한 약물 방출 조절 원리

방향을 통해 약물의 방출을 조절하였다. Ionic diode은 그림 2의 reverse bias 방향으로 전기장을 인가 시 junction에서 depletion zone이 형성되어 이온 전류가 흐르지 않게 되며, 약물의 leakage를 억제한다. 반대로, forward bias 방향으로 전기장을 인가 시 이온 전류가 흐르며, 이를 통해 이온성 약물을 방출을 조절할 수 있다. Counter electrode는 tumor에 인접한 정상 조직에 implant되어 drug carrier 내의 inner electrode와 같이 tumor를 통과하는 이온전류가 생성되도록 하여 약물이 iontophoresis 효과를 통해 tumor 내부로 투과할 수 있도록 한다. NFC system은 drug carrier내부의 inner electrode와 ionic diode 위의 outer electrode그리고, counter electrode에 연결 되어있으며, 외부 NFC-RFID로부터 drug retention signal을 받게 되면, drug carrier의 outer electrode와 inner electrode에 ionic diode의 reverse bias 방향으로 전압을 인가하여 약물의 누출을 억제하게 된다. 외부 signal로부터 drug release signal을 받게 되면, drug carrier의 inner electrode와 counter electrode에 ionic diode의 forward bias 방향으로 전압을 인가하여 약물이 방출됨과 동시에 암조직을 통과하는 전류를 타고 약물이 iontophoresis되어 약물이 암조직을 투과할 수 있도록 하였다.

3. 연구 결과

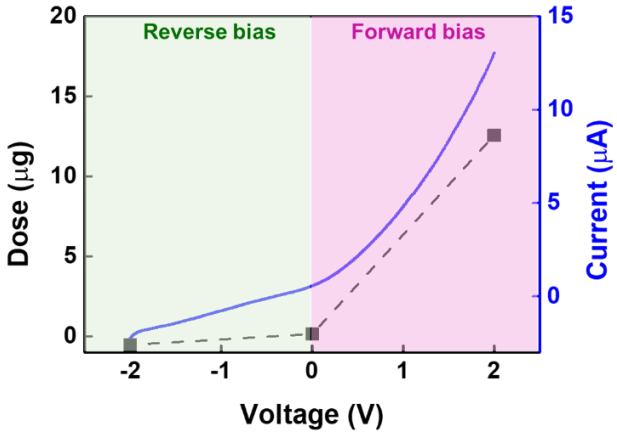


그림 3. 전기장에 따른 ionic diode의 전류 거동 및 약물 (5-fluorouracil, 5-fu) 전달 조절

그림 3의 실험에서 전기장에 따른 ionic diode의 전기적 거동 및 약물 전달 조절을 검증하였다. Ionic diode에 -2 V부터 2 V linear sweep voltammetry를 측정하였다. 0 V (passive diffusion) 기점으로 electrical diode처럼 bilinear 특성을 띄는 것을 검증하였다. 전압이 reverse bias의 방향 (음의 전압)으로 2 V 인가되었을 때 비해 forward bias (양의 전압)의 방향으로 2 V가 인가되었을 때, 7 배 높은 전류가 흐르는 것을 통해 diode 특성을 띄는 것을 확인하였다. Model drug를 음이온성 약물인 5-fluoruouracil로 선정하여 약물 전달 조절에 대한 실험을 진행하였다. 약물 전달 또한 이온 전류와 마찬가지로서 reverse bias에 비해 forward bias가 ~20배 높은 약물을 방출하였으므로 ionic diode를 통한 약물 방출 조절의 가능성에 대해 검증하였다.

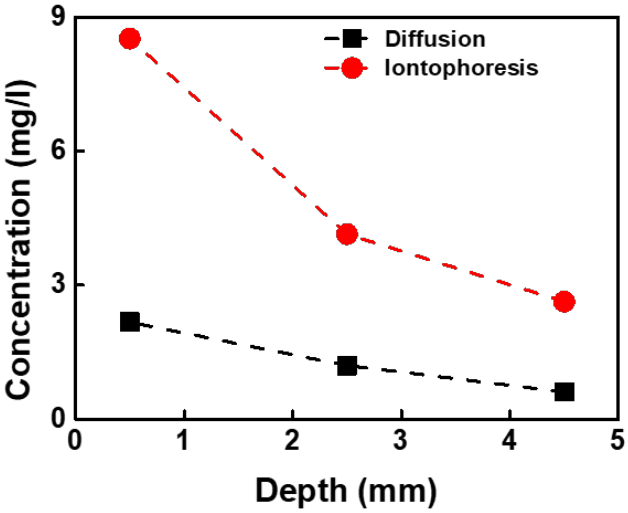


그림 4. Iontophoresis 효과를 통한 약물의 조직 침투력 향상 검증 실험

그림 4의 실험은 diffusion과 iontophoresis 전달 방식에 따른 조직 침투력을 비교하였다. Drug gel을 조직과 맞닿게 하고, iontophoresis 실험군에는 전압을 인가하여 ionic current를 발생시킨 반면, diffusion 실험군에는 전압 인가 없이 drug gel만 둔 후 drug를 release 시켰다. Iontophoresis 실험군이 diffusion 실험군에 비하여 drug gel과 맞닿아 있는 부분(Depth: 0 mm) 뿐만 아니라 조직 깊숙히 침투된 부분 (Depth: 4.5 mm)에서 침투된 약물의 농도가 ~4배 높았다. 이를 통하여, iontophoresis를 통하여 약물을 조직에 더욱 깊숙히 침투시킬 수 있음을 검증하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 Korea Institute of Science and Technology (KIST) 주요사업의 지원을 받아 수행하였음. (2E32351-23-008)

5.참고 문헌

[1] J. D. Byrne et al. "Local iontophoretic administration of cytotoxic therapies to solid tumors." *Science Translational Medicine*, Vol 7, No. 273, 273ra14, 2015

[2] C. Y. X. Chua et al. "Emerging technologies for local cancer treatment" *Advanced Therapeutics,* Vol 3. No. 9, 2000027, 2020

[3] A. Gangrade et al. "Photo-electro active nanocomposite silk hydrogel for spatiotemporal controlled release of chemotherapeutics: An In vivo approach toward suppressing solid tumor growth" *ACS Applied Materials & Interfaces,* Vol 12, No.25, p27905-27916, 2020

P-191

쥐 척수 이식형 전극의 구성 재료 생체적합성 확인

오창화[1,2*], 김유경[1,2], 이영현[4], 홍성준[1], 김태경[1,2], 정운룡[4], 손영민[1,2,3]

삼성서울병원 의공학연구센터[1]

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과[2]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과[3]

포항공과대학교 신소재공학과[4]

Biocompatibility testing for the electrode components implanted in rat spinal cord.

Changhwa Oh[1,2*], Yu-Gyeong Kim[1,2], Younghyun Lee[4], Sung Jun Hong[1], Taekyung Kim[1,2], Unyong Jeong[4], Young-Min Shon[1,2,3]

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 Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Dept. of Materials Science and Engineering, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Korea

*changhwa.oh@sbri.co.kr

Abstract

Spinal Cord Stimulation (SCS) technical is emerging as promising treatment in both basic neuroscience and functional rehabilitation applications. It is used in research to study nerve signals by inserting electrodes into specific areas of the spinal cord, and to develop devices for disease treatment. Electrode materials used for stimulation vary, and the biocompatibility of these electrodes is affected by several factors, including the composition, shape and size of the electrode, and the location of the electrode within the tissue. In this study, we confirmed biocompatibility by inserting electrodes composed of polyimide for spinal nerve stimulation into the epidural space of the spinal cord.

1. 연구 배경

척수신경자극(Spinal Cord Stimulation, SCS) 기술은 기본적인 신경과학 및 기능적 재활 응용 분야 모두에서 유망한 도구로 떠오르고 있다.

지난 수십 년 동안의 놀라운 발전에도 불구하고, 신경계의 역학을 모니터링하고 조절하는 능력은 장기적인 기간 동안 신호를 명확하게 해석하고 조작하기에는 여전히 부족하다. 따라서, 기존의 신경 인터페이스는 여전히 생체 내 만성적인 기록 안정성에 대한 연구가 더 필요하다. 주된 이유는 신경조직이 부드럽고 복잡한 특성에서 비롯된다. 생체와 단단한 합성 인터페이스 사이의 기계적 불일치가 이물질 반응을 쉽게 유도하기 때문이다. 이러한 생물학적 반응은 종종 장치 성능 저하의 원인인 되며, 이로 인한 손상은 신경 퇴화를 유발할 수도 있다[1].

신경 공학 연구는 프로브와 신경조직 간의 계수 불일치와[2] 지속적인 프로브의 소형화 및 염증 감소를 위한 코팅 추가를 통해 미세 제작 프로브의 신뢰성과 생체적합성을 높이는데 중점을 두었다[3].

폴리이미드(Polyimide) 재질 전극의 주요 장점은 미세 가공을 위한 인쇄 방법이 잘 확립되어 있으며, 리프트 오프 기술을 사용하여 마이크로미터 정밀도로 장치를 매우 작게 만들 수 있으며, 내구성이 좋고 장기간 이식을 유지할 수 있다[4]. 폴리이미드는 이전 연구에서 경막 외 척추 삽입 임플란트로 사용되었다[5, 6].

재료 공학의 발전과 함께, 기존 재료의 기능적 특성 향상과 새로운 재료의 개발은 훨씬 더 부드러운 신경 장치를 개발할 수 있는 광범위한 기회를 열었다[7].

따라서 본 연구에서는 척수신경자극을 위한 재료로 사용되는 폴리이미드 전극을 척수의 경막 외 공간에 삽입 후 생체적합성을 확인하여, 척수 삽입 전극의 재료로써 활용 가능성을 확인하고자 한다.

2.연구 방법

동물 실험은 삼성서울병원 전임상센터 동물실험윤리위원회(IACUC, 심의번호 20230109001)의 지침에 따라 수행되었다.

실험에 사용된 쥐는 8주령의 Sprague Dawley(SD)계통의 수컷 rat을 (주)오리엔트 바이오로부터 구입하여, 동물사육실 사육환경에서 1주간의 순화를 거친 후 실험에 사용하였다.

전극은 PI(Polyimide)와 Fiber mat로 구성 되어있으며, 두께 100 um, 길이 2.5 cm인 전극을 사용하였다.

혈액검사 중 전혈구 검사(CBC)는 HEMAVET 950(MASCOT)로 측정하였고, 염증반응검사(CRP)는 FUJI DRI-CHEM 7000i(Fuji film)의 CRP-SIII kit(5150)를 사용하여 측정하였다.

조직면역 염색은 Hematoxylin & Eosin(H&E, Hematoxylin(BBC Biochemical, 3550) & Eosin(BBC Biochemical, 3610)), CD68(1:100, Abcam, ab125212), TNF-α(1:200, Abcam, ab6671), IBA1(1:200, Abcam, ab178846) 항체를 이용하였으며, 조직 섹션 후 슬라이드를 ScanScope AT2(Leica Biosystems) 20배로 관찰하였다.

Rat 수술은 5% Isoflurane 심마취 후 1.5~2% Isoflurane으로 마취를 유지하며 진행하였다. 전극 삽입 수술은 rat의 요추 1-2번 주변의 피부와 근막을 최소한(5 cm 이내)으로 절개하여, 요추 1번의 경막 외 공간으로 전극을 삽입 후 고정하였다. 술부의 감염과 통증 관리를 위해 수술 당일부터 3일간 소염제, 진통제를 투여하여 쥐의 상태를 관찰하였다.

혈액검사는 쥐 꼬리의 정맥을 통해 채혈하였으며, 수술 전, 후 염증 비교를 위해 0, 3, 14일차 혈액을 채취하여 전혈구 검사(Complete Blood Count, CBC), 염증반응검사(C-Reactive Protein test, CRP)를 실시하였다.

조직면역검사는 실험종료 후 척수와 척추, 주변 근육조직을 함께 떼어내 4% PFA(4% Paraformaldehyde) 고정액에

조직을 고정시키고, 조직 확인을 위해 탈회, 수세하여 파라핀 블록을 만든 후 박절하여 슬라이드를 Scanscope로 측정하여 조직을 관찰하였다.

쥐의 몸무게는 실험용 저울을 사용하여 0, 1, 3, 7, 14일차에 각 개체 별 무게를 측정하여 수술 전/후 무게 변화를 확인하였다.

3. 연구 결과

전극 삽입수술 직후인 1,2,3일차 까지는 몸무게가 비슷하게 유지되거나 조금 증가하였으며, 7, 14일차에서는 몸무게가 감소하지 않고 컨트롤과 비슷한 양상으로 점진적으로 증가하는 것을 확인할 수 있었다(그림 1).

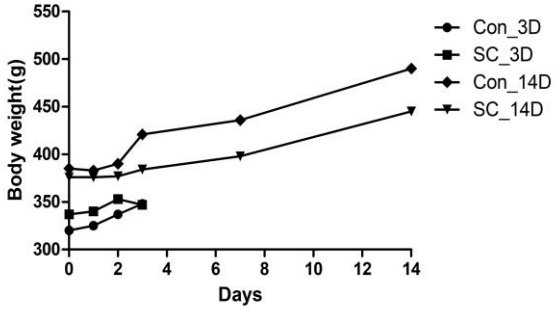


그림 1. 전극 삽입 전/후 일자 별 체중변화

전극 삽입 수술 후 rat의 생체 내에서 염증반응 확인을 위해 일자 별(0, 3, 14일)로 혈액을 채취하여 시험한 결과, 혈액 내 염증반응검사(CRP)에서 대조군과 같이 전극 삽입 실험군에서도 CRP 정상 수치인 0.3 mg/dl 이하로 측정되어 염증이 없는 것으로 확인하였다(표 1). 전혈구검사(CBC)에서 백혈구(WBC), 호산구(EO), 단핵구(MO), 림프구(LY), 호염기구(BA), 호중구(NE) 항목의 수치를 확인한 결과 대조군과 실험군 모두에서 각 항목별 정상범위로 측정되어 생체내 전반적인 문제가 없는 것을 보여준다(그림 2).

표 1. 일자 별 혈액 내 염증반응검사(CRP)

Sample	Control	SC
Before	< 0.3 mg/dl	< 0.3 mg/dl
3 days	< 0.3 mg/dl	< 0.3 mg/dl
14 days	< 0.3 mg/dl	< 0.3 mg/dl

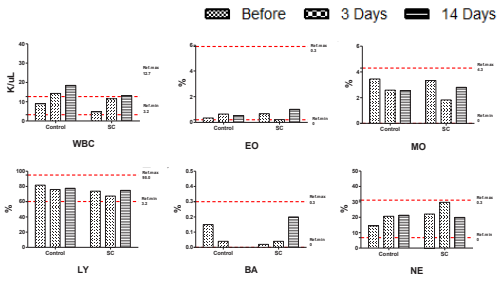


그림 2. 일자 별 혈액에서의 전혈구(CBC) 검사

실험 종료 후 전극 삽입한 척수와 주변 조직의 손상 정도를 확인하기 위해 조직면역화학반응 검사(H&E, CD68, IBA1, TNF-α 항체)를 진행하였다. 전극을 3, 14일간 삽입한 조직을 대조군과 비교한 결과 척수 내 염증반응이나 주변 조직에서 특별한 손상이 없는 것을 확인하였다(그림 3).

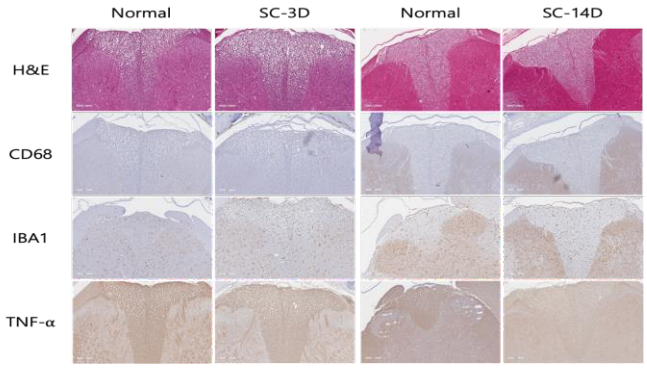


그림 3. 척수 및 주변조직의 면역화학반응 검사

본 연구를 통해 rat 척수 경막 외 공간에 삽입한 PI 재질의 전극이 생체적합성이 높은 것을 확인하여, rat 척수 내부의 전기적 신호를 측정하거나, 특정 부분에 전기적 이식형 전극으로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

또한, 이를 통해 신경과학적 연구나 치료 분야에서 중요한 정보와 결과를 얻고, 이러한 기술은 앞으로 더욱 발전하여 다양한 질병 치료 분야에서 활용될 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.2022M3C1A3081294).

이 성과는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HR21C0885).

5.참고 문헌

[1] Sung, C., Jeon, W., Nam, K.S., Kim, Y., Butt, H., and Park, S. “Multimaterial and multifunctional neural interfaces: from surface-type and implantable electrodes to fiber-based devices.” *Journal of Materials Chemistry B*, Vol 8, 6624–6666, 2020

[2] Aregueta-Robles, U. A., Woolley, A. J., Poole-Warren, L. A., Lovell, N. H., & Green, R. A. “Organic electrode coatings for next-generation neural interfaces.” *Frontiers in Neuroengineering*, Vol 7, 2014

[3] Zhong, Y., & Bellamkonda, R. V. “Dexamethasone-coated neural probes elicit attenuated inflammatory response and neuronal loss compared to uncoated neural probes.” *Brain Research*, 1148, 15–27, 2007

[4] Boehler, C., Kleber, C., Martini, N., Xie, Y., Dryg, I., Stieglitz, T., Asplund, M. “Actively controlled release of Dexamethasone from neural microelectrodes in a chronic in vivo study.” *Biomaterials*, Vol 129, 176–187. 2017

[5] Capogrosso, M., Milekovic, T., Borton, D., Wagner, F., Moraud, E. M., Mignardot, J.-B., Courtine, G. “A brain–spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates.” *Nature*, Vol 539, No 7628, 284-288, 2016

[6] Wenger, N., Moraud, E. M., Gandar, J., Musienko, P., Capogrosso, M., Baud, L. Courtine, G. “Spatiotemporal neuromodulation therapies engaging muscle synergies improve motor control after spinal cord injury.” *Nature Medicine,* Vol 22, No 1, 138-145, 2016

[7] Hong, J.-W.; Yoon, C.; Jo, K.; Won, J.H.; Park, S. “Recent advances in recording and modulation technologies for next-generation neural interfaces.” *Iscience*, Vol *24*, 103550, 2021

P-192

탈검 조건에 대한 형광 누에 고치의 형광세기 변화

유찬영[1§*], 네티오퐁에지키엘에드워드[1§], 케이뜨웨툰[1], 김성완[2], 최승호[1]
연세대학교 미래캠퍼스 의공학부[1], 농촌진흥청 국립농업과학원 농업생물부[2]

Changes in fluorescence intensity of fluorescent silkworm cocoons for degumming conditions

Chan Yeong Yu[1§*], Ezekiel Edward Nettey-Oppong[1§], Kay Thwe Htun[1], Seong-Wan Kim[2*], and Seung Ho Choi[1*]
[1]Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, Gangwon-do 26493, Republic of Korea
[2]Department of Agricultural Biology, National Institute of Agricultural Sciences, Rural Development Administration, Wanju, Jeollabuk-do 55365, Republic of Korea
§ These authors contributed equally to this work.
*yuchan97@yonsei.ac.kr

Abstract

Fluorescent silk fibroin has gained attention due to its remarkable biocompatibility and optical properties. Silk fibroin solutions with removed sericin can be processed into various forms, which has led to research in the field of optical applications. However, fluorescence loss may occur during the degumming process of fluorescent silk. Thus, it is essential to identify optimal sericin removal conditions that minimize fluorescence intensity loss. In this study, we aim to optimize the treatment process of fluorescent silk solutions to preserve their fluorescent properties.

1. 연구 배경

생체 적합성이 우수한 광학 소재에 대한 수요가 증가함에 따라, 뛰어난 생체 적합성, 견고한 기계적 특성 및 우수한 광학 특성을 보유한 실크 피브로인의 사용이 크게 주목된다[1,2]. 실크 피브로인 용액은 일반적으로 유기 또는 무기 수성 기반 처리를 통해 천연 누에 고치에서 추출된다[2]. 실크 가공과정에서 실크 세리신은 염증 및 바람직하지 않은 면역 반응을 유발하는 것으로 알려져 있기 때문에 실크 피브로인과 분리된다[3]. 세리신이 없는 실크 피브로인 용액은 조정 가능성이 높으며 다양한 응용 분야에 맞게 다양한 형태의 재생 실크 구조, 즉 실크 필름, 섬유, 하이드로겔 및 스폰지로 가공할 수 있다[2]. 특히, 실크 피브로인과 빛 사이의 상호 작용은 바이오 이미징, 표적 약물 방출, 센서, 광 에너지 변환, 비선형 광학 및 광 보조 합성과 같은 광학 응용 분야에서 광범위하게 연구되었다[2].

수 년간의 연구를 통해 누에의 형질전환과 형광염료를 이용한 다양한 먹이기업을 통한 형광 실크 누에를 얻을 수 있게 되었으며, 최근에는 솔루션화된 형광 실크 피브로인이 문헌에 보고되었다[4]. 솔루션화된 형광 실크 피브로인은 다양한 기하학적 구조와 다기능 형태를 형성하는데 형광 실크의 사용 범위를 확장하는 가능성을 제공한다.

그러나, 형광 실크의 가공 과정은 조잡하고 일반적으로 형광 손실을 초래한다. 특히, 형광 실크에서 세리신 제거(탈검)에 사용하는 고온 처리는 형광 강도 감소에 치명적인 영향을 미친다. 결과적으로 기존의 가공 과정으로 충분한 형광성을 가진 실크 피브로인 용액을 얻기 어렵다. 이러한 결점 외에도 형광 실크 처리 중 형광 세기 감소에 대한 처리 매개변수의 영향에 대한 포괄적인 정보도 없다. 따라서, 형광 특성을 유지하기 위해 형광 실크 용액의 처리과정을 최적화하는 것이 중요하다. 이 연구에서는 형광 강도를 최소한으로 줄이는 최적의 탈검 조건을 결정한다. 처리 매개변수, 즉 온도, 농도 및 시간의 함수로 형광 강도를 정기적으로 측정하여 이를 달성한다. 최적의 처리 조건을 찾는 것은 형광 실크 솔루션을 사용해야 하는 생명 공학 및 생체 광학 분야에 유익할 것으로 기대된다.

2.연구 방법

실험에 사용된 형광 고치는 대한민국 국립농업과학원에서 구입하였다. 형광 실크 누에고치는 형질 전환 누에로부터 얻었다. 탄산나트륨, Alcalase 효소, triton x-100은 Sigma-Aldrich에서 구입하였다.

형광 누에고치의 탈검은 탄산나트륨(sodium carbonate) 용액 단독, 탄산나트륨 및 알칼라아제 효소(Alcalase enzyme) 용액, 탄산나트륨, 알칼라제 효소 및 triton x-100 용액의 세 가지 용액으로 수행되었다. 또한, 누에고치와 용액의 효과적인 화학반응을 위해 누에고치를 4개의 층으로 분리한다. 모든 실험에서 탈검은 25℃에서 최대 96시간, 35℃, 45℃, 50℃에서 12시간 동안 수행하였다. 탈검과정 동안 공기펌프로 용액에 기포를 주입하여 용액에서 실크 누에고치의 순환을 보장하였다. 형광 고치의 형광 강도는 소형 분광계를 사용하여 각 실험에 대해 10회 측정되었다. 측정된 형광강도의 평균과 표준편차를 각각의 파장에 따라 계산하였다.

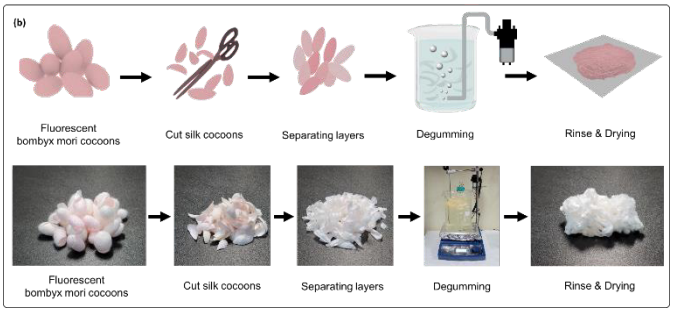


그림 1. 형광 누에고치의 탈검 과정.

3. 연구 결과

탈검 후 형광누에고치의 형광 강도를 측정하고 측정값을 통계적으로 분석하였다. 형광 실크 누에고치는 매우 낮은 온도(25℃ - 50℃)에서 처리되었는데, 이는 실크 단백질이 고온에 노출될 때 변성되어 형광을 잃기 때문이다. 기존의 탈검 방법(~105℃)을 실크 누에고치에 사용할 때 그림 2에서 볼 수 있듯이 형광 강도가 크게 저하된다. 따라서,

누에고치의 형광을 보존하기 위해 형광 실크의 검 제거는 기존의 방법보다 상대적으로 낮은 온도에서 더 긴 시간 동안 세리신의 빠른 가수분해를 위한 효소를 사용하여 수행되었다. 탈검 후 형광 실크 피브로인 단백질의 형광 강도를 측정하여 아래 그래프에 정리하였다.

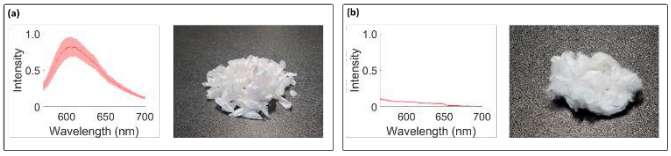


그림 2. 형광 누에고치를 기존의 탈검 방법을 적용 및 형광 강도 측정. (a)탈검 전 (b)탈검 후

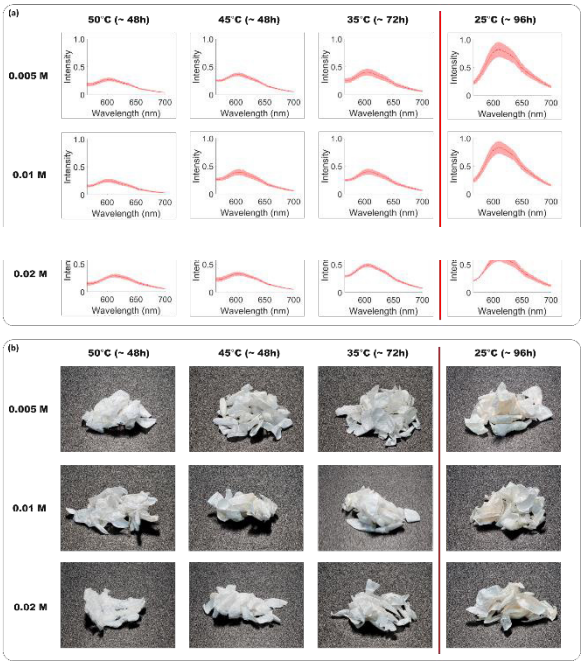


그림3. 탄산나트륨 용액으로 형광 누에고치 탈검 및 형광 강도 측정

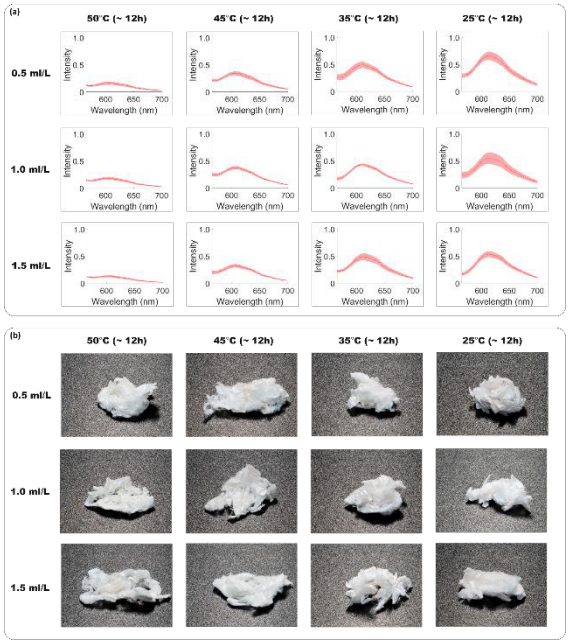


그림4. 탄산나트륨과 알칼라아제 효소 혼합 용액으로 형광 실크 누에고치 탈검 및 형광 강도 측정

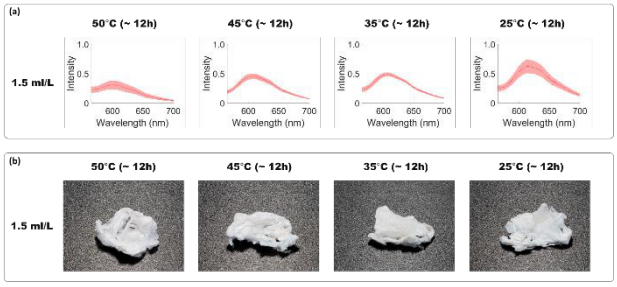


그림5. 탄산나트륨, 알칼라아제 효소, 및 triton x-100 혼합 용액으로 형광 실크 누에고치 탈검 및 형광 강도 측정

탈검에 사용된 용액의 농도는 실크의 형광 강도에 거의 영향을 미치지 않았다. 탈검 시간은 사용된 용액의 유형에 따라 결정되었다. 탈검에 사용된 3가지 용액 유형에서 탄산나트륨만 포함하는 용액은 저온(25 °C – 50 °C)에서 형광 실크의 탈검을 하지 않는 것으로 관찰되었다. 대조적으로, 탄산나트륨과 알칼라아제 효소의 조합은 낮은 온도(25 °C – 50 °C)에서 비교적 짧은 시간(12시간) 동안 세리신을 효과적으로 제거하였다. triton x-100와 탄산나트륨, 알칼라아제 효소를 사용한 용액에서 세리신이 제거되었지만, 탄산나트륨과 알칼라아제 효소 혼합 용액으로 탈검한 것과 비교하여 형광 강도 및 제거 시간의 개선은 없었다. 실온에서 형광 실크를 검 제거할 수 있으므로 용해 및 후처리 방법에 대해 형광이 보존된다. 따라서 25°C에서 탄산나트륨과 알칼라아제 효소 혼합 용액으로 형광 실크를 탈검하는 것이 높은 형광 강도를 달성하기 위한 최적의 처리 조건이다. 본 연구 결과는 생체 광학 응용 분야에서 형광 실크의 잠재력을 극대화하는 데 크게 도움이 될 것이다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF), grant-funded by the Korean government (MSIT) (No. 2022R1A2C1010151; 2022R1C1C1011328; 2022H1D3A2A02081592) and the Brain Korea 21 Four Program. This research was also supported by “Regional Innovation Strategy (RIS)” through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (MOE) in 2023 (2022RIS-005).

5.참고 문헌

[1] Huang, W. W., Ling, S. J., Li, C. M., Omenetto, F. G. & Kaplan, D. L. “Silkworm silk-based materials and devices generated using bio-nanotechnology.” Chemical Society Reviews, Vol 47, No 17, p.6486-6504, 2018

[2] Hu F, Lin NB, Liu XY, “Interplay between light and functionalized silk fibroin and applications.” Iscience, Vol 23, 101035, 2020

[3] Kusurkar TS, Tandon I, Sethy NK, Bhargava K, Sarkar S, Singh SK, et al. “Fluorescent silk cocoon creating fluorescent diatom using a "Water glass-fluorophore ferry".” Sci Rep, Vol 3, 3290, 2013

[4] Kim DW, Lee OJ, Kim SW, Ki CS, Chao JR, Yoo H, et al. “Novel fabrication of fluorescent silk utilized in biotechnological and medical applications.” Biomaterials, Vol 70, 48-56, 2015

P-193

Influence of processing parameters on the fluorescence intensity silk cocoons: A combined experimental and molecular dynamics study

Ezekiel Edward Nettey-Oppong[1§], Chan Yeong Yu[1§], Seong-Wan Kim[2*], and Seung Ho Choi[1*]
[1]Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, Gangwon-do 26493, Republic of Korea
[2]Department of Agricultural Biology, National Institute of Agricultural Sciences, Rural Development Administration, Wanju, Jeollabuk-do 55365, Republic of Korea

Abstract

Silk, a natural biopolymer, is recognized for its exceptional properties such as biocompatibility, mechanical strength, and optical transparency, has been extensively studied and reported as a highly desirable biomaterial for various biomedical applications. Recently, fluorescent silk protein has been discovered as a bio photonic material with immense potential for bioimaging and biosensing. However, the traditional degumming process employed for fluorescent silk is rudimentary and commonly results in a decline in fluorescence intensity. Despite this realization, there is a lack of comprehensive information on the impact of various processing parameters on the evolution and decay of fluorescence during fluorescent silk processing. Hence, we conducted a spectroscopic study to analyze the fluorescence decay in response to temperature, concentration, and duration during fluorescent silk cocoon degumming. Moreover, we carried out a Molecular Dynamics (MD) investigation to explore the fundamental effects of temperature on the stability of the fluorescent protein. Our findings suggest that degumming temperature is the primary cause of reduced fluorescence intensity. The results of the MD study reveal that fluorescence degradation is a result of thermal agitation of fluorescent protein Cα atoms and fluctuations of amino acid residues located in the chromophore region.

1. Background

Over the years, fluorescent silk has been obtained through genetic modification of silkworms and various feeding methods with fluorescent dyes such as flavonoids [1,2,3]. Genetically modified silk is generally produced from transgenic silkworms which can express the transgene in many generations [3,4]. Through this route, specific desirable characteristics can be acquired by silk proteins from the transgene [4]. Recently, fluorescent silk fibroin in solution has been reported in literature [3]. This breakthrough offers new capabilities to extend the use of fluorescent silk in forming different geometries and multifunctional forms. However, the processing of fluorescent silk solutions is crude and usually leads to the loss of fluorescence. The high-temperature processing associated with degumming causes a reduction in fluorescent intensity, consequently, it is difficult to obtain a silk fibroin solution with sufficient fluorescence. Moreover, fluorescent silk fibroin is denatured during dissolution in organic solvents. In addition to these drawbacks, there is also no comprehensive information on the influence of these processing parameters on fluorescent evolution and decay during fluorescent silk processing. Therefore, it is critical to optimize the processing of fluorescence silk solution to retain its fluorescent properties. Here, we determined the optimum degumming conditions that yield minimum reduction in fluorescent intensity. We achieve this by regularly measuring the fluorescence intensity as a function of the processing parameters, thus, temperature, concentration, and time. Finding the optimum processing conditions is beneficial in areas of biotechnology and bio-optics that require the use of fluorescent silk solutions. Furthermore, we investigate the thermostability of the fluorescent protein in the silk structure with molecular dynamics simulations. We achieve this by solvating the fluorescent protein and quantifying the root mean square deviation (RMSD) of the backbone atoms as well as the root mean square fluctuation (RMSF) of the protein residues, at different temperatures.

2. Methodology

Degumming of fluorescent cocoons was done with three different solutions: sodium carbonate solution only, sodium carbonate and Alcalase enzyme solution, and sodium carbonate, Alcalase enzyme, and triton x-100 solution. Hence, the cocoons were separated into 4 layers for easy and effective degumming. Figure 1 illustrates the procedure for degumming silk cocoons. In all procedures, degumming was conducted for a maximum duration of 96 hours at 25 ℃ and 12 hours at 35 ℃, 45 ℃, and 50 ℃. The fluorescence intensity of the fluorescence cocoons was measured 10 times for each setup using a compact spectrometer. The average and standard deviation of the measured fluorescence intensities were calculated according to each wavelength.

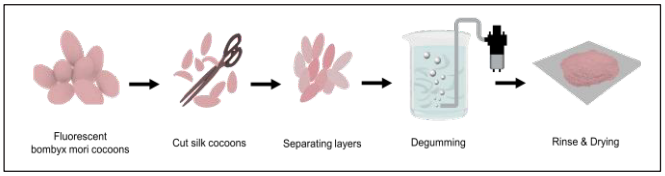


Figure 1. Degumming process of fluorescent silk cocoons.

Molecular dynamics simulation was conducted using the Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator (LAMMPS) package to investigate the stability of far-red fluorescent protein *mkate* at different temperatures in an aqueous environment. The initial *mkate* protein structure was obtained from the Protein Data Bank (PDB), PDB-ID 3BXB. A single monomeric far-red fluorescent protein *mkate* crystallized at pH 7.0 was isolated for the molecular dynamics using PyMol, a software for protein modification and visualization. Prior to molecular dynamics simulations using the LAMMPS software, the fluorescent protein was solvated using the CHARMM-GUI interface [5]. The fluorescent protein was solvated with 12,548 water molecules using the TIP3P water model, with an edge distance of 10 Å for solvation.

Charge neutralization of the system was achieved by adding 35 ions of potassium and chlorine, based on Monte Carlo (MC) simulations with the CHARMM-GUI interface. The solvated *mkate* protein structure is illustrated in Figure 4 below. LAMMPS was used for energy minimization and equilibration simulations, as well as the dynamics of the protein structure at different temperatures. Thereafter, the solvated protein structure was equilibrated in NVT and NPT ensemble, respectively. Furthermore, the equilibrated system was heated under an NVT ensemble with a Nose-Hoover thermostat. The dynamics of the system were conducted at temperatures of 25 ℃, 35 ℃, 45 ℃, 50 ℃, and 60 ℃. Analysis of the stability of far-red fluorescent protein mkate under varying temperatures in an aqueous environment and visualization was achieved with the Visual Molecular Dynamics (VMD) software. To comprehensively explain the dynamics of the solvated structure under the effect of temperature, Root Mean Square Deviation (RMSD) and Root Mean Square Fluctuation (RMSF) were quantified.

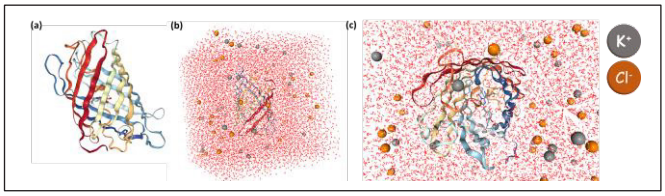


Figure 2. Solvated fluorescent protein of silk fibroin.

3. Results

The processing variables in silk degumming include temperature, duration, concentration, and the type of solution used. Consequently, these variables were investigated as a function of fluorescence intensity. We observed that the fluorescence intensity of fluorescent silk decays with increasing temperature, and it is preserved at relatively low temperatures.

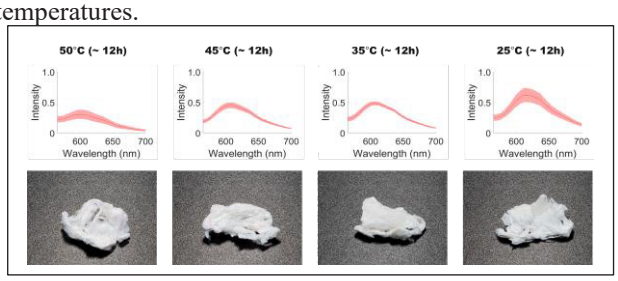


Figure 3. Fluorescence decay of silk cocoons.

Molecular Dynamics simulation of temperature effect on the fluorescent protein structure reaffirms the experimental observation of the drop in fluorescence intensity. Deductions from the MD study indicated that thermal agitation of the protein Cα atoms and fluctuations of the key residues residing in the vicinity of the chromophore resulted in fluorescence decay.

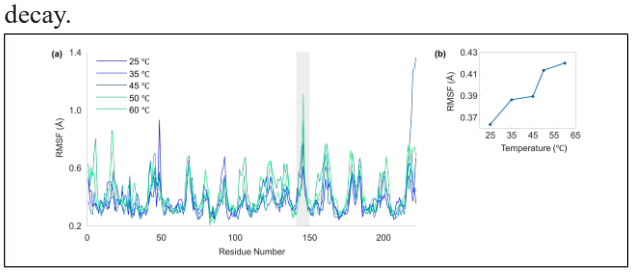


Figure 4. Residue fluctuations of fluorescent protein of silk.

The far-red shift in the spectra of the fluorescent protein has been primarily attributed to three critical residues, Ser^{143}, Leu^{174}, and Arg^{197}, residing in the vicinity of the chromophore. Ser^{143} undergoes a strong fluctuation transcending a fluctuation value of 1 at 60 ℃. Thus, the instability of the residue with an increase in temperature causes a decline in the fluorescence intensity of the protein.

The concentration of the solution used for degumming had negligible effects on the fluorescence intensity of the silk. The duration of degumming was determined by the type of solution used. Although fluorescent silk was degummed in the solution with triton x-100, Na_2CO_3, and Alcalase enzyme, there was no improvement in fluorescence intensity and degumming duration as compared to the degumming with Na_2CO_3 and Alcalase enzyme only. The possibility of degumming fluorescent silk at room temperature ensures that fluorescence is preserved for dissolution and post-processing methods. Therefore, degumming fluorescent silk with Na_2CO_3 and Alcalase enzyme solution at 25 °C is the optimum processing condition to achieve high fluorescent intensity. The findings of the present study will greatly aid in maximizing the potential of fluorescent silk in bio-optical applications

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF), grant-funded by the Korean government (MSIT) (No. 2022R1A2C1010151; 2022R1C1C1011328; 2022H1D3A2A02081592) and the Brain Korea 21 Four Program. This research was also supported by “Regional Innovation Strategy (RIS)” through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (MOE) in 2023 (2022RIS-005).

5. References

[1] Leem Jw, Kim Ms, Choi Sh, Kim Sr, Kim Sw, Song Ym, Young Rj & Kim Yl (2020a) Edible unclonable functions. Nature Communications 11, 1-11.

[2] Lee Oj, Sultan Mt, Hong Hs, Lee Yj, Lee Js, Lee Hn, Kim Sh & Park Ch (2020b) Recent Advances in Fluorescent Silk Fibroin. Frontiers in Materials, 7.

[3] Kim Dw, Lee Oj, Kim Sw, Ki Cs, Chao Jr, Yoo H, Yoon Si, Lee Je, Park Yr, Kweon H, Lee Kg, Kaplan Dl & Park Ch (2015b) Novel fabrication of fluorescent silk utilized in biotechnological and medical applications. Biomaterials 70, 48-56.

[4] Iizuka T, Sezutsu H, Tatematsu K, Kobayashi I, Yonemura N, Uchino K, Nakajima K, Kojima K, Takabayashi C, Machii H, Yamada K, Kurihara H, Asakura T, Nakazawa Y, Miyawaki A, Karasawa S, Kobayashi H, Yamaguchi J, Kuwabara N, Nakamura T, Yoshii K. & Tamura T (2013) Colored fluorescent silk made by transgenic silkworms. Advanced Functional Materials 23, 5232-5239.

[5] Jo S, Kim T, Iyer Vg & Im W (2008) CHARMM-GUI: a web-based graphical user interface for CHARMM. Journal of Computational Chemistry 29, 1859-1865.

Biocompative 3D-Printing Ti6Al4V-based Implants Embedded with Equine Bone

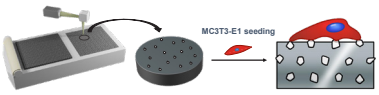
Juo Lee[1], Sungmin Lee[2], Jungsil Kim[3], Hoon Seonwoo[1,3#]

Interdisciplinary Program in IT-Bio Convergence System, Sunchon National University, Suncheon, Republic of Korea [1]
Department of Mechanical Engineering, Sunchon National University, Suncheon, Republic of Korea[2]
Department of Agricultural Machinery Engineering, Sunchon National University, Sunchon, Republic of Korea [3]

ABSTRACT

Biomaterials play a vital role in the modulation of physicochemical properties of dental or orthopedic implants as well as its biological responses in human body. Here, we report a novel strategy to develop Ti6Al4V (Ti) implants embedded with natural hydroxyapatite derived from equine bones (EB) which overcome the limitation of conventional hydroxyapatite-coated titanium implants. Due to its flexibility in fusing feedstock, we employed a selective laser sintering technique for the facile fabrication of Ti/EB implants and also confirmed distribution of EB particle on the surface via a FE-SEM observation. The developed Ti/EB implants not only exhibited higher hydrophilicity and protein adsorption but also enhanced crystalline structure suitable for implantation. We found that our platform greatly influences the attachment, proliferation, and osteogenic differentiation capabilities of MC3T3-E1 cells through the in vitro study. Furthermore, Ti/EB implants alleviated the inflammatory responses of macrophage which can contribute to promotion of osseointegration when they are implanted. Consequently, our developed functional platform would be a promising candidate replacing conventional dental or orthopedic implants and our methodology could be utilized to design advanced tissue engineering implants. .

Introduction



Schematic illustration of this study

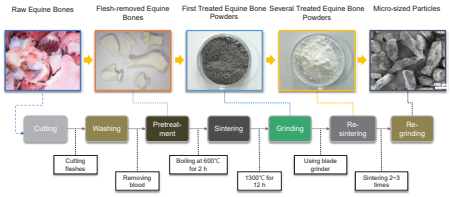
- Stainless steels, cobalt alloys, titanium and titanium alloys have been chosen as implanting materials
- Among them, titanium and titanium alloys have been used widely since the early 1970s, because they have characteristics suitable for biomedical applications
- Calcium phosphate biomaterials from biological wastes such as pig bones, fish bones, and horse bones can be used as raw materials for mass production of natural HA at low cost.
- Naturally derived hydroxyapatite contains Mg and other ions built into its structure.
- Although the presence of these ions is very low, they are vital in the biological reactions associated with bone metabolism
- For equine bone (EB) is being free from foot-and-mouth disease, low cost with an increase in production, so several applicability types of research are beginning to emerge very recently

•Research Objectives

•In this study, our approach was to develop functional Ti6Al4V implants using naturally derived HA from the equine bone. fabricated via selective laser sintering technique, which is a way of optimal fit between the bone graft and the patient's existing bone.

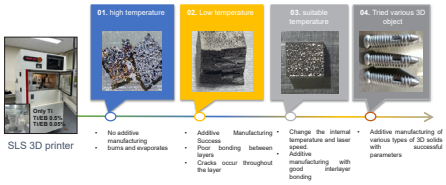
Materials and method

➢ Biomaterials from Equine Bones



- To prepare equine bone (EB; Jeju, Korea) powder, EBs were soaked into distilled water for 24 h to remove blood. The flesh on the EBs was eliminated by treating with hydrogen peroxide for 72 h. And then, EBs were sintered at 900℃ for 4 h to completely remove organic components. The sintered EB was then ground into a powder with an average particle size of ~5 μm using high-energy ball mill.

➢ The process of finding an appropriate setting value



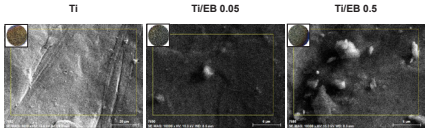
- The EB powders were blended with Ti6Al4V powders (Ti; Toho Technical Service Co., Kanagawa, Japan) with a volume fraction of 0.5% and 5%. The Ti/EB composite powders were ball-milled using a planetary mill at a rotation speed of 200 RPM for 12h. Ti/EB composite powders were then transferred to a SLS printer (CSCAM, Korea) to fabricate in various shapes.
- The 3D designed model was exported as a stereolithography (.stl) file, and then converted into a G-code file in the A program and input to the SLS printer.
- Powders in the reservoir space of the printer were moved by a sled to a building platform creating a flat and homogeneously distributed layer of powder.
- In the 3D printing process, the powders on the surface layer are selectively sintered by a 145W laser.
- After the sintering of the first layer was finished, the reservoir platform moved up and the building platform moved down, and the sled evenly distributed a thin layer of powder on the sintered layer.

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2011-0031866 and NRF-2018M3A9D7079485)

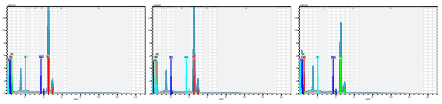
Results

➢ Morphological and chemical characteristics

- Morphological and chemical characteristics of the Ti, Ti/EB 0.05 and Ti/EB 0.5. (A) FE-SEM images of the scaffolds. EB particles are well embedded in the titanium substrate and exposed to the surface.



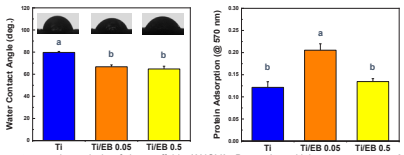
FE-SEM images of the Ti/EB scaffolds



wt %

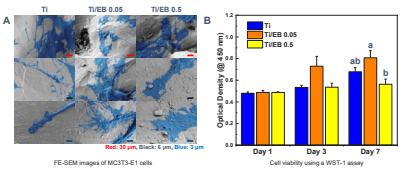
	Ti	Ti/EB 0.05	Ti/EB 0.5
Ti	79.45	82.93	62.84
O	20.55	17.00	35.52
Ca	0	0.03	1.54
P	0	0.03	0.09
Total	100	100	100

Elemental analysis of the scaffolds using EDS



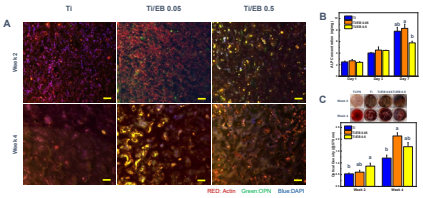
Water contact angle analysis of the scaffolds (ANOVA, Duncan's multiple range test, $p < 0.05$). Incorporating EB enhances hydrophilicity of the scaffolds and measurement of protein adsorption on the scaffolds after 24 hours of incubation with 1% BSA solution (ANOVA, Duncan's multiple range test, $p < 0.05$).

➢ Attachment and proliferation of MC3T3-E1 cells on Ti/EB scaffold



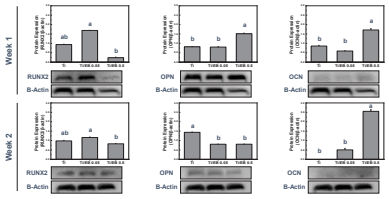
(A)FE-SEM images of MC3T3-E1 cells attached on the scaffolds. The MC3T3-E1 cells on Ti/EB 0.05 showed greater spreading cell distribution alongside an increased number of filopodia stretching towards the equine bone. (B) Cell viability on day 1, 3, and 7 using a WST-1 assay (ANOVA, Duncan's multiple range test, $p < 0.05$). On day 7, Ti/EB 0.05 significantly promoted proliferation of MC3T3-E1 cells. Error bars in (B) mean standard errors. WST-1, Water soluble tetrazolium-1.

➢ Osteogenic Differentiation of MC3T3-E1 on the Ti/EB SLS scaffolds



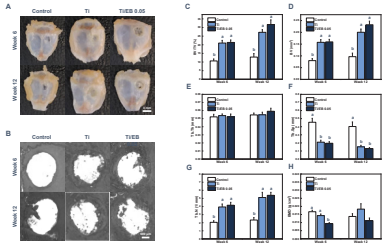
(A) Fluorescence microscopy image of the MC3T3-E1 cells under osteogenic differentiation condition at Weeks 2 and 4. (b) ALP activities of the MC3T3-E1 cells at days 1, 3 and 7. (c) ARS staining of the MC3T3-E1 cells cultured on the scaffolds at weeks 2 and 4. The quantitative data was obtained using de-staining.

➢ The expression of osteogenic proteins

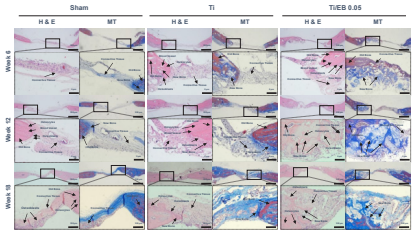


The expression of osteogenic proteins (RUNX-2, OPN, and OCN) was determined by Western blotting at Weeks 1 and 2. Expression of RUNX2 significantly increased on MC3T3-E1 cells cultured on Ti/EB 0.05. Expression of OCN significantly increased on MC3T3-E1 cells cultured on Ti/EB 0.5 (ANOVA, Duncan's multiple range test, $p < 0.05$). Error bars mean standard errors. RUNX2, Runt-related transcription factor-2; OPN, Osteopontin; OCN, Osteocalcin.

➢ In vivo Osseointegration study



Micro-CT analysis in mouse calvarial defect models at 6 and 12 weeks post-implantation. (A) 2.7mm diameter defect was created in the mouse calvaria using trephine. (B) Representative micro-CT images of mouse calvarial defect at 6 and 12 weeks. (C) The ratio of bone volume and total volume (BV/TV). (D) Bone volume (BV). (E) Trabecular thickness (Tb.Th). (F) Trabecular separation (Tb.sp). (G) Trabecular number (Tb.N). (H) Bone mineral density (BMD) quantification analysis in every group at each time set ($n = 5$, ANOVA, Duncan's multiple range test, $p < 0.05$). Error bars in (C-H) mean standard errors.



Hematoxylin and eosin staining and Masson's trichrome staining results of new bone formation from mouse calvarial defect model after 6, 12, and 18 weeks post-implantation. The Ti and Ti/EB 0.05 disks were treated on the mouse calvaria to evaluate the differences between each group. On week 6, the defected site in the sham was covered with fibrous tissue while regenerated bone tissue was observed on the Ti and Ti/EB 0.05. On week 12 and 18, Ti/EB 0.05 showed the greatest bone regeneration

Conclusions

- In this study, Ti/EB scaffolds were developed for orthopedic/dental implant applications.
- Their mechanical and chemical properties were investigated via a characterization study.
- In an in vitro study, enhanced cell attachment and proliferation abilities and reduced inflammation responses were confirmed through FE-SEM observation, WST-1 assay and Western blot.
- Moreover, ALP secretion, the calcium deposition and expression of RUNX2 were the highest in the Ti/EB 0.05 groups.
- Consequently, our platform would be a promising candidate replacing traditional implants in tissue engineering and regenerative medicine.

P-195

고신축성, 생분해성 탄성 고분자 기반 심장 질환용 비봉합 카디악 자켓

고관진[1], 한원배[1], 황석원[1,2,3,*]

1. 고려대학교 KU-KIST융합대학원
2. 한국과학기술연구원 (KIST) 생체재료연구단
3. 고려대학교 융합에너지공학과

Highly-stretchable, Biodegradable Elastomer-based Suture-free Cardiac Jacket for Heart Diseases

Gwan-Jin Ko[1] , Won Bae Han[1], Suk-Won Hwang[1,2,3,*]

1. KU-KIST Graduate School of Converging Science and Technology, Korea University, Korea
2. Center for Biomaterials, Biomedical Research Institute, Korea Institute of Science and Technology (KIST), Korea
3. Department of Integrative Energy Engineering, Korea University, Korea

*dupong76@korea.ac.kr

Abstract

As rubber-like elastomers have led to scientific breakthroughs in soft, stretchable characteristics-based wearable, implantable electronic devices or relevant research fields, developments of degradable elastomers with comparable mechanical properties could bring similar technological innovations in transient, bioresorbable electronics. Here, we introduce an ultra-stretchable, biodegradable elastomer that has the capability of stretching up to ~1500 % and outstanding mechanical and biochemical behaviors. Facile formations of thin films or geometric structures enable the integration of almost any types of electronic devices. Conductive elastomers insensitive/sensitive to mechanical deformations highlight possibilities for versatile monitoring/sensing components, particularly the strain-insensitive composite retains a high level of conductivity even under tensile strains of ~500 %. Demonstration of a suture-free cardiac jacket via materials engineering and structural design could be the cornerstone for sophisticated, multifunctional bioresorbable medical implants.

1. 연구 배경

시한성 전자소자 기술(transient electronics technology)은 소자 본연의 기능을 일정기간동안 안정적으로 수행한 후, 체내 혹은 환경에서 무해한 물질로 용해/분해/분리되어 물리적 상태 및 전기적 기능을 소멸하는 기술로써, 바이오메디컬, 친환경 전자 시스템, 전자 보안 등을 포함한 여러 연구 영역에 혁신을 가져왔다[1]. 허나, 용해 거동 제어 불가, 낮은 탄성 및 기계적 특성, 불안정한 저장 안정성 등 생분해성 물질의 미성숙한 특성으로 기술 발전이 제한되고 있다[2]. 본 연구에서는 고신축, 생분해성 탄성 고분자 poly(l-lactide-co-ε-caprolactone) (PLCL)를 기반으로 다기능, 고성능의 시한성 전자소자를 구현하였다. PLCL은 물리/화학적 안정성이 높아 기존 반도체 공정에 쉽게 적용하여 소프트한 유연 시한성 전자소자의 기판에 적합하다. 또한, PLCL과 유/무기 전도성 물질의 혼합을 통해 신축성 전자 회로 및 고감도 다중 압력 감지 시스템을 포함하는 생분해성 전자 장치를 구현합니다. 전도성 PLCL 복합체와 실리콘 기반의 시한성 센서의 결합, 디바이스의 구조적 설계는 봉합 없이 심장에 체결하여 심장 질환 치료를 위한 장기간 심전도(electrocardiogram, ECG) 모니터링과 전기 자극이 가능한 생분해성 카디악 자켓을 구현하여 의료용 전자 장치로 적용 가능성을 확인하였다.

2.연구 내용 및 결과

그림 1a는 생분해성 전자 시스템의 1500% 이상 늘어나는 뛰어난 신축성과 생분해성, 다양한 연구 분야에 적용가능한 특성들을 보여준다. PLCL은 분자량(Mw)의 제어를 통해 기계적 모듈러스와 연신율의 제어가 가능하다 (그림 1b). 그림 1c는 PLCL 필름의 시간에 따른 체온(37 °C)의 인산염 완충액(phospate buffered saline, PBS pH 7)에서의 화학적 가수분해를 보여준다. 용해 속도는 PLCL의 분자량과 용액의 온도, pH, 이온 농도와 같은 다양한 요소로 제어 가능하다 (그림 1d, 1e).

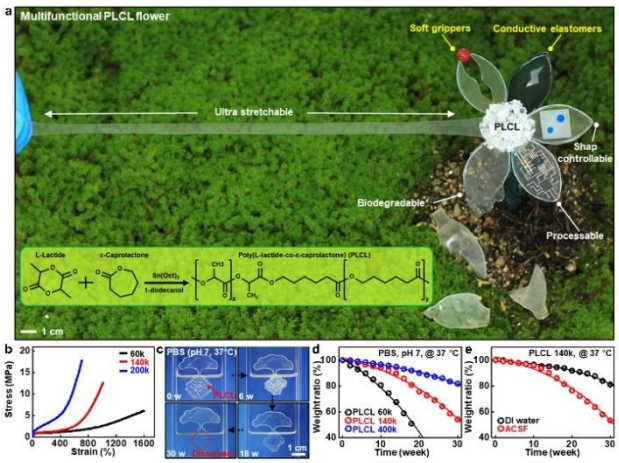


그림 1. (a) 통합형 생분해성 시한성 전자 장치의 다양한 기능을 표현한 잎으로 구성된 탄성 고분자 PLCL 기반 인공 꽃. (b) 분자량에 따른 PLCL의 스트레스-스트레인 커브. (c) 37°C에서 PBS pH 7에서의 열화에 대한 일련의 광학 이미지와 PLCL의 분자량 (d) 및 용액 종류 (e) 에 따른 PLCL 필름의 중량비 변화.

생분해성 탄성 고분자 PLCL과 유/무기 전도성 물질과의 혼합을 통해 유연/신축성 시한성 전자소자를 제작 할 수 있다. 그림 2a는 고분자 매트릭스인 PLCL, 전도성 고분자

poly(3,4-ethylenedioxythiophene): poly(styrenesulfonate) (PEDOT:PSS) 및 생체적합성 가소제인 N-methyl-N-butylpyrrolidinium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (P14[TFSI])의 혼합을 통한 전도성 복합체(PLCL/PP)의 늘림에 따른 전기적 특성의 변화를 보여준다. PLCL/PP는 우수한 초기 전도성(~220 S/cm^{-1})을 보였고 ~500% 연신 시에도 전도 특성을 유지한다. 스텐실 마스크를 사용한 PLCL/PP의 스크린 인쇄는 PLCL 기판의 전자 회로 패턴 가능성을 보여주며, 우수한 기계적 및 전기적 특성은 다양한 변형 모드에서 전자 회로의 안정적인 작동 가능성을 보여준다 (그림 2b). 또한, 무기 재료(몰리브덴(Mo))를 전도성 복합체로 이용하면 2~13%의 변형 범위에서 높은 게이지 계수(GF, 7500)를 갖는 복합 재료가 된다. (그림 2c). 이러한 우수한 감도는 작고 가벼운 솜의 무게(10 및 20mg)도 측정할 수 있는 다중 픽셀 압력 센서 어레이의 구성을 가능하게 한다(그림 2d).

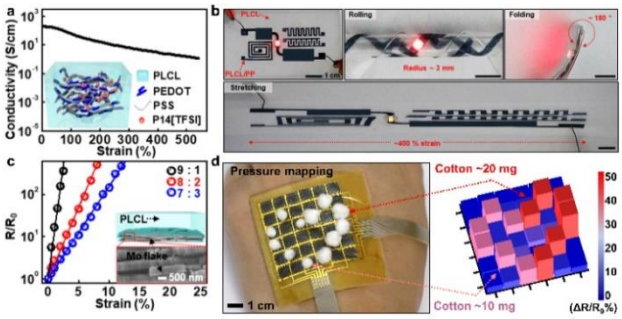


그림 2. (a) PLCL의 기계적 변형에 따른 전기적 특성. (b) PLCL/PP 기반의 전자회로와 다양한 변형에 따른 안정적인 동작의 예시 이미지. (c) PLCL/Mo의 변형에 민감한 전기 응답. (d) PLCL/Mo 기반 압력 센서 시스템 및 솜의 압력 분포 측정.

임상적으로 원하는 기간 동안 장기적이고 신뢰할 수 있는 작동은 생체 흡수성 의료용 임플란트에 매우 중요하다[3]. 역동적인 움직임을 가진 심장 장치를 제작하기 위해 PLCL을 기판/보호막으로 사용하고 PLCL/PP를 생체신호 감지 및 전기 자극을 위한 전극으로 사용했으며 두 가지 주요 디자인을 사용했다. 1) 심장 조직과의 기계적 모듈러스 일치를 위한 메쉬형 인공 심장, 2) 봉합 없이 장치를 심장에 결합하기 위한 가오리 침 모양의 실(그림 3a). 그림 3b는 메시 디자인을 통해 심장 재킷과 심장 조직의 모듈러스 매칭을 보여주고 그림 3c는 장치를 심장에 통합할 수 있을 만큼 충분히 높은 봉합사 없는 실의 결속력을 나타낸다. 쥐 심장(그림 3d, 상단)의 심장 재킷의 광학 이미지 모음과 해당 표면(중간, 상용 젤 전극으로 측정) 및 심외막(하단, 심장 재킷으로 측정) ECG 신호는 장기 안정성을 나타낸다. 심장 재킷은 이식 후 8주차에 심장 리듬을 포착할 수 있어 심장 질환에 대한 일시적 페이스메이커 또는 전기 자극기로서 생의학적 및 임상적 적용 가능성을 보여준다(그림 3e). 심실 박출률의 결과는 8주 동안 대조군과 비교하여 심장 기능의 유의미한 변화를 나타내지 않았으며, 장기에 대한 심장 재킷의 생물생리학적 및 기계적 부하가 없음을 보여준다.

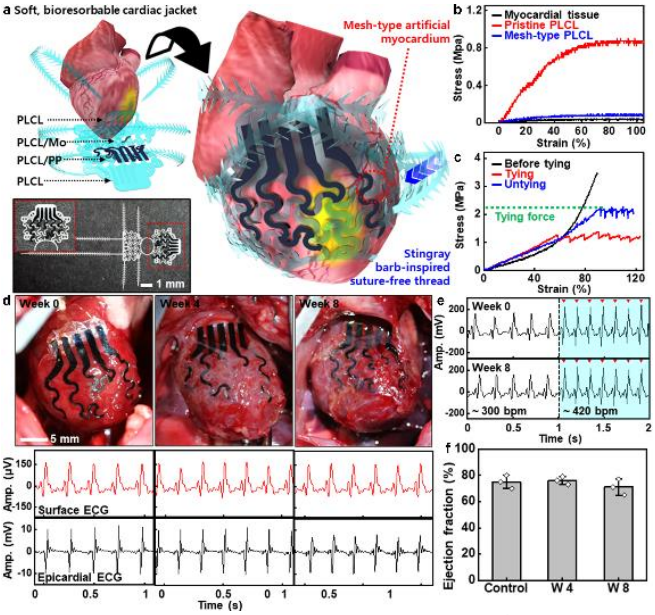


그림 3. (a) 가오리 미늘에서 영감을 받은 봉합사 없는 실이 있는 생체 흡수성 메쉬형 심장 재킷의 개략도와 삽입된 장치의 광학 이미지. (b) 메쉬 구조를 사용하여 심장 재킷과 심근 조직의 기계적 계수 매칭. (c) 장치를 심장에 견고하고 쉽게 통합할 수 있도록 가오리 미늘에서 영감을 받은 봉합사 없는 실의 묶고 푸는 힘. (d) 심장에 대한 이식 0주, 4주 및 8주차의 심장 재킷 및 대표적인 표면 ECG 신호 및 심외막 ECG 신호의 사진. (e) 이식 0주 및 8주에 이식된 심장 재킷으로 전기 자극 전과 동안 측정된 ECG 신호. (f) 장치 이식 전(대조군) 및 4주 및 8주 후 쥐의 배출 분율.

3. 연구 결론

본 연구는 환경 친화적이고 생물학적으로 안전한 전자 장치를 위한 생분해성, 신축성 PLCL 엘라스토머의 뛰어난 기계적/물리적 특성을 보여준다. 전도성 고분자 복합체의 물리적 결합은 다양한 종류의 유/무기 복합체에 적용되어 전자 부품의 풍부한 다양성을 가능하게 합니다. 기하학적 구조와 다양한 센서들의 통합은 장기 모니터링 및 전기 자극이 가능한 비봉합 심장 재킷을 구현했다. 제안된 재료 기반의 장기적으로 안정적인 의료 이식형 전자 장치는 시한성 전자 장치의 영역을 확장하고 의학적으로 유용한 영역에서 계획된 용도를 제공할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 고려대학교 KU-KIST융합대학원 프로그램의 지원, 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원(RS-2022-00165524), 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 ICT명품인재양성 사업의 지원으로 수행되었음(IITP-2023-2020-0-01819).

5.참고 문헌

[1] Hwang, S. W. et al. “A physically transient form of silicon electronics.” *Science,* Vol 337, No. 6102, p.1640-1644, 2012

[2] Choi, Y. S., et al. “Fully implantable and bioresorbable cardiac pacemakers without leads or batteries.” *Nature biotechnology* Vol 39, No.10, p.1228–1238, 2021

[3] Yang, S. M., et al. “Hetero-integration of silicon nanomembranes with 2D materials for bioresorbable, wireless neurochemical system.” *Advanced Materials,* Vol 34, No. 14, p.2108203, 2022

뇌종양 세포에 대한 미소기포의 치료효과

이유경[1*], 박주현[1], 서종범[1]
연세대학교 의공학과[1]

Treatment Effects of Microbubbles on Brain Tumor Cell

YuGyeong Lee[1*], Juhyun Park[1], Jongbum Seo[1]
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea
[*]260_dldbrud@naver.com

Abstract

Echogenic liposome contains both a gas layer and a fluid layer. In addition, it can be used for ultrasound-based sonoporation beyond the function of ultrasound contrast agents(UCA) in that cavitation can release drugs at a specific location using the effect of increasing the temporary permeability of cells. In this paper, the effect of sonoporation as a drug delivery carrier was proved in vivo. U87 MG cells, a brain tumor tissue, were transplanted into the Balb/c nude mouse and Doxorubicin, a cancer treatment, was used as a drug. The results confirmed that the tumor size of mice irradiated with ultrasound was 3.4 times smaller than the control group that did not have any treatment. And Doxorubicin only group, sonoporation with Doxorubicin and hollow microbubbles group and sonoporation with Doxorubicin loaded echogenic liposome group was about 2 times larger than the microbubble loaded with doxorubicin group. Therefore, confirming the possibility of an efficient drug carrier of microbubbles in sonoporation is possible.

1. 연구 배경

교모세포종(GBM, Glioblastoma)은 중추신경계의 가장 흔하고 치명적인 종양으로 신경아교세포에서 유래된 이질적이고 침습적인 악성신경교종에 속한다[1]. 2007년에서 2011년 사이에 미국의 Central Brain Tumor Registry에 따르면 GBM의 5년 생존율은 5%로 제한된다[2]. 현재 화학요법, 수술 및 방사선 등이 보편적으로 GBM 치료에 사용되지만 이들은 평균 생존율을 약간 증가시킬 뿐 종양이 완전히 치유되지는 않는다[3,4,5].

GBM에 화학요법으로 사용할 수 있는 약물로는 Doxorubicin(Dox)이 있다. Dox는 당 부분과 인산염 잔기의 정전기적 상호작용을 통해 DNA 이중 나선의 작은 틈에 끼어드는 과정을 통해 세포에 독성이 작용하고 세포 증식 과정을 억제한다. 하지만 Dox는 심장독성을 일으켜 심근증 및 울혈성 심부전으로 이어질 수 있는 부작용을 가지고 있다[6]. 그러므로 정상 세포를 파괴하지 않고 종양을 선택적으로 파괴하는 효율적인 약물 전달 시스템의 개발은 중요한 문제이다.

GBM의 치료를 어렵게 만드는 원인 중 하나는 혈액-뇌 장벽(BBB, Blood Brain Barrier)이다. 대부분의 뇌종양 혈관 구조가 비정상적으로 누출되고 손상된 것으로 특정되지만 투과성은 랜덤하며 정상적인 뇌와 비슷한 경우도 있다. 이와 같은 것이 GBM에서 항암제의 전달을 제한하고 BBB로 인하여 종양세포를 치료하기 어렵게 만든다[7,8]. 이러한 문제를 해결하기 위해 미소기포를 활용한 연구가 진행되고 있다.

초음파 조영제로도 사용되는 미소기포는 cavitation 효과를 이용하여 약물 전달 매개체로 연구되고 있다. 미소기포는 안정성이 높은 perfluorocarbon 기체로 이루어진 core와 그를 둘러싼 shell로 구성되어 있다[9]. cavitation은 낮은 음향압력에서 기포가 수축과 팽창을 반복하는 stable cavitation과 높은 진폭의 음향압력에서 빠르게 팽창하고 붕괴하는 inertial cavitation 두 가지 과정에서 세포막의 장벽 기능을 일시적으로 떨어트려 약물 투과 효율을 높일 수 있다[10, 11, 12, 13]. 이러한 미소기포의 붕괴는 신경세포 혈관의 구조 및 기능에 변화를 만들고 BBB 개방을 촉진할 수 있음을 입증하는 연구가 있다[14].

앞선 연구에서 인지질로 이루어진 shell과 perfluorobutane으로 이루어진 core로 미소기포를 제작하는 방법에 대해 보고하였다[15,16]. 또한, 상당수의 미소기포 내부에 유체를 포함할 수 있는 구조를 이루고 있는 것을 확인하였으며 세포 실험을 통해 미소기포가 약물 전달체로써의 가능성을 가지고 있다는 것을 확인하였다[15]. 이러한 미소기포는 초음파에 반응할 수 있으며 약물 탑재가 가능하여 echogenic liposome이라 한다[17].

이 연구에서는 echogenic liposomes에 약물을 탑재한 형태가 약물 전달 효과에 유효한 영향을 미치는 가에 대하여 동물실험을 통해 확인해 보고자 한다. 종양에 미소기포가 약물 전달체로써의 효과가 있는지를 확인하기 위해 교모세포종을 마우스의 대퇴부에서 주사하여 실험을 진행했다.

2.연구 방법

2.1 미소기포 제작

증류수 50 ml, 프로필렌 글리콜(Sigma-Aldrich, St Louis, Mo, USA) 52.5 ml, 글리세롤(Sigma-Aldrich, St Louis, Mo, USA) 2.5 ml를 섞는다. 이 혼합물에 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine(DPPC, Avanti Polar Lipids Inc., USA) 0.105 g과 음이온성 지질인 1,2-dihexadecanoyl-sn-glycero-3-phosphate (DPPA, Avanti Polar Lipids Inc., USA) 0.0105 g, 콜레스테롤(Avanti Polar Lipids Inc., USA) 0.0315 g을 섞은 후, 핫 플레이트(HSD180, MTOPS, Korea)로 60 ℃에서 30 min 가열하여 녹인다. 완전히 용해된 혼합물을 2 ml 바이알에 2000 ul씩 분주하고 용액의 온도에 의해 Perfluorobutane (PFB)이 기화하는 것을 최소화하기 위하여 -15℃에서 1시간 이상 냉각한다. 그리고 충분히 차가워진 바이알에 액화 상태의 PFB을 20 ul 넣고 밀봉한다. 준비된 바이알을 vialmixer(Lantheus Medical Imaging Inc., North Billerica, MA, USA)를 사용하여 45s 동안 흔들어 미소기포를 제작하였다. 제작 과정에서 바이알의 온도가 최대 40 ℃에 달하기

때문에 1 °C에서 1 h동안 냉각하였다[17].

2.2 동물 모델 준비

Xenograft 모델은 중앙실험동험㈜에서 분양 받은 7주령 암컷 Balb/c nude mouse 30수를 사용하였다. 각 마우스는 24 °C 온도 50% 습도, 주/야 사이클이 12시간 주기로 조절되는 사육실에서 사료와 물을 자유롭게 먹을 수 있도록 사육하였다.

2.3 이종 이식 모델

마우스 오른쪽 대퇴부에 $2x10^6$ 개의 U-87 MG cell을 PBS 100 ul에 현탁하여 피하주사하고 종양의 크기가 $100mm^3$에 도달한 시점부터 주 1회 4주간 약물 주입을 시행하였다. 약물 주입을 시작한 날부터 몸무게는 주 2회, 종양의 크기는 디지털 캘리퍼를 사용하여 주 1회 측정하였다. 종양의 크기는 타원체 공식에 따라 계산하였다.

$$Tumor\ volume(mm^3) = Length(mm) \times Width(mm^2) \times 0.5$$

2.4 동물 실험 방법

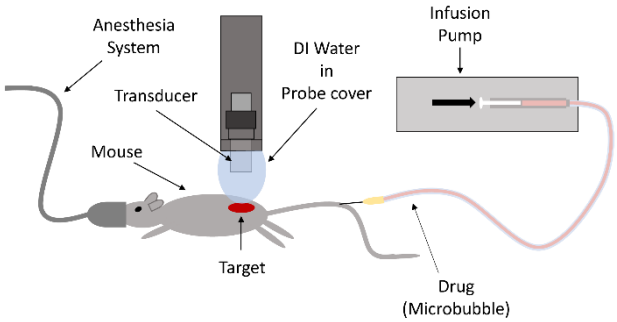


그림 1. 동물 실험 전체 개략도

약물 주입은 미정맥 주사 방법을 사용하였으며 Dox 농도 3mg/kg 로 맞추어 Infusion Pump(LSP02-1B, Longer Precision Pump Co. Ltd, Hebei, China)를 이용하여 20 ul/min 속도로 5분간 주입하였다. 미소기포는 PBS와 1:1 현탁하여 사용하였고 미소기포가 마우스의 신체에 충분히 퍼질 수 있는 시간을 고려하여 약물 주입 1분 후부터 5분 간 초음파를 조사하였다. 초음파는 1MHz 주파수 1MPa 음압, $3W/cm^2$ 강도, 10% duty rate를 사용하였다.

CON 그룹은 아무런 처리도 하지 않은 대조군이며, DOX 그룹은 free 독소루비신을 처리하였으며, DOX+MB+US 그룹은 독소루비신과 미소기포를 주입하고 초음파를 조사하였다. 그리고 DOX+enMB 그룹은 내부에 독소루비신을 탑재한 미소기포를 처리하였고, DOX+enMB + US 그룹은 내부에 독소루비신을 탑재한 미소기포를 주입하고 초음파를 조사하였다.

3. 연구 결과

종양 크기 측정 결과, DOX, DOX+MB+US, DOX+enMB 세 그룹의 차이는 크지 않은 것을 확인 할 수 있었으며 DOX+enMB+US 그룹은 다른 그룹들에 비해 확연하게 낮은 종양 성장률을 확인할 수 있다. 약물 주입 후 35일 차를 기준으로 CON 그룹은 2716.41 mm^3, DOX+enMB+US 그룹은 734.17 mm^3로 약 3.7배의 크기 차이를 보인다. DOX 그룹은 1696.59 mm^3, DOX+MB+US 그룹은 1611.60 mm^3, DOX+enMB 그룹은 1827.45 mm^3으로 약 2.2배에서 2.5배의 크기 차이를 보인다. 이를 통하여 DOX+enMB+US 그룹의 종양에 다른 그룹보다 약물이 효과적으로 전달되었다는 것을 추측할 수 있다.

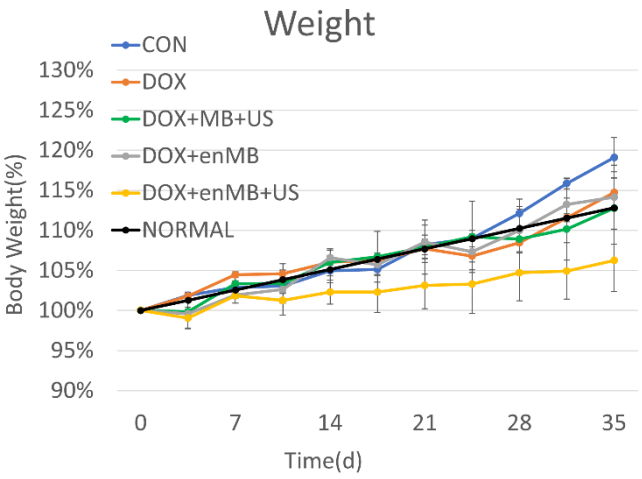


그림 3-1. 약물 주입 후, 마우스의 몸무게 변화

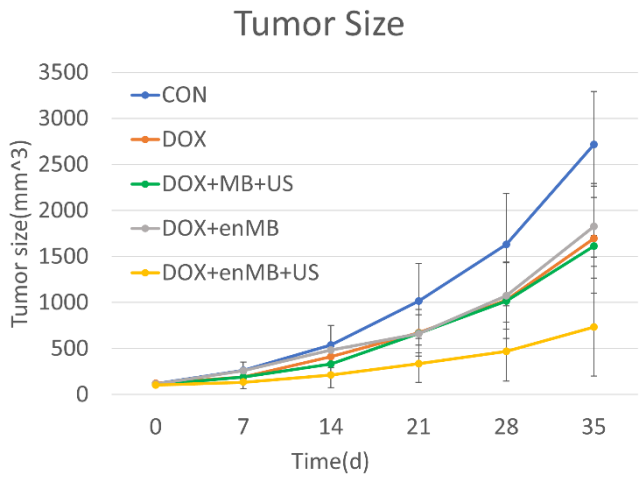


그림 3-2. 약물 주입 후, 마우스 종양 크기 변화

약물 주입 후 몸무게 측정 결과 모든 그룹이 무게가 상승하는 경향을 보이고 있지만 CON 그룹의 무게 변화가 가장 급격한 것을 볼 수 있다. 이는 종양의 성장에 의한 것으로 추측되어 진다.

동물 실험이 마무리된 후 마우스의 종양과 혈액을 채취하여 추가적인 분석을 진행할 것이다. 혈청 분석과 조직학적 분석을 추가로 진행할 예정이다. 간 독성과 심장 독성을 평가하기 위해 혈청 검사를 진행하고, 종양 조직은 TUNEL 분석을 실시할 예정이다.

4. Acknowledgements

This work was supported by a National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIP) (2020R1A2C1008995)

5.참고 문헌

[1] Kapoor H, Yadav N, Chopra M, Mahapatra SC, Agrawal V. “Strong anti-tumorous potential of nardostachys jatamansi rhizome extract on glioblastoma and in silico analysis of its molecular drug targets.” *Curr Cancer Drug Tar*, Vol 17, No.1, p.74–88,2017

[2] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. “CBTRUS statistical report: primary brain

and central nervous system tumors diagnosed in the United Sates in 2007–2011.” *Neuro Oncol.* Vol 16, No. 4, p.1–63.2014
[3] Garba MM, Jamilu Y, Muhammad MA, Akpojo AJ, Ibrahim AA, Marte HI. “Securinega virosa (Euphorbiaceae) root bark extract inhibits glioblastoma multiforme cell survival in vitro.” *African J Pharm Pharmacol*. Vol 9, No.27, p.684–693. 2015.
[4] Abbas Abbas, et al., “Evaluation of the cytotoxic and apoptogenic effects of cinnamaldehyde on U87MG cells alone and in combination with doxorubicin” *Research in Pharmaceutical Sciences*, Vol 15, No.1, p.26–35, 2020
[5] P. D. Delgado-López and E. M. Corrales-García, “Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities” *Clinical and Translational Oncology,* Vol 18. p.1062–1071, 2016
[6] Yuan Sun, et al., “RGD Peptide-Based Target Drug Delivery of Doxorubicin Nanomedicine” Drug Development Research, Vol 78, No. 6, p.283-291
[7] C.P. Phenix, M. Togtema, S. Pichardo, I. Zehbe, L. Curiel “High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery” *J. Pharm. Pharm. Sci*., Vol 17, p.136-153. 2014.
[8] C.D. Arvanitis, G.B. Ferraro, R.K. Jain “The blood–brain barrier and blood–tumour barrier in brain tumours and metastases” *Nat. Rev. Cancer*. Vol 20, p.26-41 2020
[9] P. A. Dijkmans, L. J. M. Juffermans, R. J. P. Musters, A van Wamel, F. J. ten Cate, W. van Gilst, C. A. Visser, N. de Jong, and O. Kamp, “Microbubbles and ultrasound: from diagnosis to therapy,” *Eur. J. Echocardiogr*. Vol 5, p.245-256, 2004
[10] S. A. Elder, “Cavitation microstreaming,” J. Acoust. Am. Vol 31, p.54-64, 1959.
[11] K. B. Bader and C. K. Holland, “Gauging the likelihood of stable cavitation from ultrasound contrast agents,” *Phys. Med. Biol*. Vol 58, p.127-144, 2013.
[12] M. L. Fabiilli, K. J. Haworth, N. H. Fakhri, O. K. Kripfgans, P. L. Carson, and J. B. Fowlkes, “The role of inertial cavitation in acoustic droplet vaporization,*” IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* Vol 56, p.1006-1017, 2009
[13] L. Ye, X. Zhu, and X. Wei, “Ult rasonic cavit at ion damage characteristics of materials and a prediction model of cavitation impact load based on size effect,” *Int. J. Nanomed.* Vol 66, p.105-115, 2020
[14] Scott Schoen Jr et al. "Towards controlled drug delivery in brain tumors with microbubble-enhanced focused ultrasound." *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol 180. 2022
[15] D. H. Park, H. C. Jung, J. Park, S. Bae, U. C. Shin, S. W. Kim, C. W. Kim, Y. H. Lee, and J. Seo, “Synthesis of echogenic liposomes for sonoporation,” *Micro & Nano Letters*, Vol 17, p.276-285, 2022
[16] J. Park, D. Park, U. Shin, S. Moon, C. Kim, H. S. Kim, H. Park, K. Choi, B. K. Jung, J. Oh, and J. Seo, “Synthesis of laboratory ultrasound contrast agents,” *Molecules,* Vol 18, p.13078-13095, 2013
[17] 박주현, 이한아 et al. “약물이 탑재된 미소기포와 결합된 sonoporation: 유방암세포에 대한 치료효과” 한국음향학회지, Vol 41, No. 5, p.501-506, 2022

P-197

높은 결찰력의 균일성을 가진 폴리머 재질의 외과 수술용 결찰클립 개발 및 임상적 검증

홍유경[1*], 김채원[1], 이운기[2,3], 한성호[4], 김선태[1,2,3], 이동혁[1,2,3]

[1]가천대학교 융합의과학과, [2]가천대학교 의과대학, [3]가천대 길병원, [4]㈜유원메디텍

Development and clinical verification of polymeric surgical ligation clip with high uniformity of ligation force

Yukyeong Hong[1*], Chaewon Kim[1], Woonkee Lee[2,3], Sungho Han[4], Seontae Kim[1,2,3], Donghyuk Lee[1,2,3]

[1]Department of Health Sciences and Technology, GAIHST, Gachon University, Incheon 21999, Korea

[2]College of Medicine, Gachon University, [3]Gachon University Gil Hospital, [4]YUWONMEDITECH

[*]ykhong@gc.gachon.ac.kr

Abstract

Recently, vascular ligation using a surgical polymer clip is an essential material in laparoscopic surgery. The polymer clip ensures a stable locking state during vessel ligation and remains connected continuously. However, commercially available clips have a problem that normal tissue may be damaged. Also, after the clip is ligated to the blood vessel, the clip may be separated or the fixing force may be lost. In this study, a polymeric surgical ligation clip with high ligature and uniformity was developed. And the safety and efficacy of the clip are evaluated.

1. 연구 배경

최근 복강경 수술에서 수술용 폴리머 클립을 사용한 혈관 결찰은 필수적인 재료이다. 특히 담낭관이나 혈관을 결찰할 때 사용되며 안전하고 효과적이기 때문에 담낭절제술에서 널리 사용되고 있다[1,2]. 이외에도 장 절제술, 비장 적출술, 신장 적출술 등의 수술에서 혈관 결찰 시에도 비교적 저렴한 가격과 사용이 간편한 점등으로 인해 주로 사용되고 있다.

폴리머 클립은 잠금 구현이 가능한 형상으로서 혈관에 폴리머 클립을 묶기 위해 사용하는 수술기구인 어플라이어에 클립을 장착하고 노출된 혈관에 접근하여 방아쇠를 당겨 혈관을 결찰하는 방식을 적용한다.

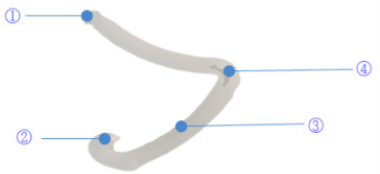


그림 1. 폴리머 클립 구조

표 1. 폴리머 클립 구조와 기능

번호	명칭	기능
1	Bosses	클립 결찰 시 잠기는 부분
2	Locking mechanism	클립 결찰 시 Bosses 부분과 맞물려 잠기는 부분
3	Intergrated ridged	혈관 결찰 시, 미끄러지지 않도록 톱니모양으로 디자인된 결찰면
4	Hinge	내측 변형을 유도하여 잠금 기능을 가능하게 함.

폴리머 클립은 혈관 결찰 시 확실한 잠금상태가 되도록 하고, 결찰 상태를 지속적으로 유지시킨다. 그러나 상용되고 있는 클립 중 일부는 결찰 시 힌지에서 시작된 변형이 각 레그로 이어져 곡선형상을 가지는 구조적 특성에 의해 내측힌지가 아래로 처지는 현상이 발생한다. 이로 인해 힌지부에 근접한 레그 사이에 갭(Gap)이 발생하면서 혈관을 충분히 눌러주지 못해 체액 누수와 같은 문제점이 발생할 수 있다.



그림 2. 갭(Gap)이 발생한 상태

또한, 레그 사이에 결찰된 혈관이 슬라이딩 되지 않도록 돌기가 있으나, 돌기의 단부 측면이 수직으로 형성되어 있어 혈관이 어느 한 방향으로 당겨지게 되면 그 구속이 쉽게 풀려 슬라이딩 되는 등 결찰력이 약해지는 문제점이 있다.

본 연구에서는 위와 같은 문제점을 해결하기 위하여 레그 내측 전체에 대하여 균일한 힘 분포를 유도함으로써 결찰력을 향상시킬 수 있고, 결찰의 안정성과 수평방향에 대한 슬립이 일어나지 않는 구조를 가지는 클립을 제안하고자 한다. 또한, 임상시험을 통해 개발된 클립의 안전성과 유효성을 검증하고자 한다.

2.연구 방법

본 연구에서 구현하고자 하는 클립은 폴리머 재질로 힌지에 의해 연결된 상향이 볼록한 암레그와 이에 대응하는 수레그가 있으며, 각 선단에 암헤드와 수헤드가 탄성 체결되면서 암레그와 수레그 사이에 놓여진 혈관을 결찰한다.

암레그와 수레그의 각 내면에 서로 맞물리는 결찰돌기를 설치하여 결찰 시 전진방향으로 혈관 외벽이 미끄러지지 않게 하고, 결찰된 혈관에서 클립이 수평방향으로 슬립다운(Slip down)되는 것을 방지하여 높은 결찰력을 가지도록 구현하였다. 이때 결찰돌기의 외측단부면을 역사면으로 구성하여 보다 높은 슬립방지력을 가지도록 하였다. 역사면의 각도가 클수록 혈관이 슬립에 저항하는 능력이 증대된다. 그러나 역사면의 각도가 지나치게 큰 경우, 혈관에 발생된 응력이 허용응력을 초과하여 혈관 찢김이 발생할 수 있다. 따라서

본 클립의 역사면은 외측단부면의 가상수직면 길이와 하면에서의 내측으로 들어간 길이의 비가 20:3~20:5가 되도록 설정하였다.

외측힌지부에서 슬릿을 향해 반원형상의 가압돌기를 돌출시켜 내측힌지부의 하부을 상향 가압함으로써 레그 후단의 접힘면에서의 면압을 증가시키도록 구현하였다. 일반적으로 혈관을 결찰한 상태로 암레그와 수레그가 잠금되었을 때, 내측힌지부가 아래로 처지면서 내측힌지부의 접힘면에 비정상적인 큰 갭(Gap)이 형성된다. 이로 인하여 전체 힌지부 주위는 암레그와 수레그 사이에 부정교합이 발생하게 된다. 가압돌기는 내측힌지부가 아래로 처지는 것을 방지하고 접힘면에서 암레그와 수레그가 정교합되어 클립의 결찰력을 증대시킬 수 있으며, 결찰돌기와 보완적인 관계를 갖는다.

위와 같이 구현된 클립을 사용하여 복강경 수술 환자를 대상으로 임상시험을 진행하였다. 본 연구는 가천대 길병원 임상연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받아 수행하였다(IRB No. GCIRB2020-279). 개발된 클립을 사용한 시험군과 상용화된 클립을 사용한 대조군을 비교하여 수술 시 시행한 결찰에 대한 유효성 및 안전성 평가를 진행하였다. 평가항목 및 평가방법은 다음과 같다.

표 2. 임상시험 평가항목 및 평가방법

평가항목	평가방법
일차유효성 평가변수	군 별 결찰 실패율 비교
이차유효성 평가변수	군 별 수술 시간 평균 비교
	군 별 사용된 클립 개수 평균 비교
	군 별 수혈 진행 비율 비교
	군 별 합병증 발생률 비교
	군 별 Clip 결찰 용이성 비교
안전성 평가변수	이상사례 및 중대한 이상사례

3. 연구 결과

힌지에 구성되는 접힘면 가압수단(가압돌기)과 레그의 내면에 형성되는 결찰돌기(Teeth)의 형상적 구조에 의해 전체적으로 균일하면서 높은 결찰력을 가지는 클립을 구현하였다. 접힘면 가압수단(가압돌기)은 암레그와 수레그 전체에까지 영향을 주어 결찰클립의 결찰력을 증대시킨다.

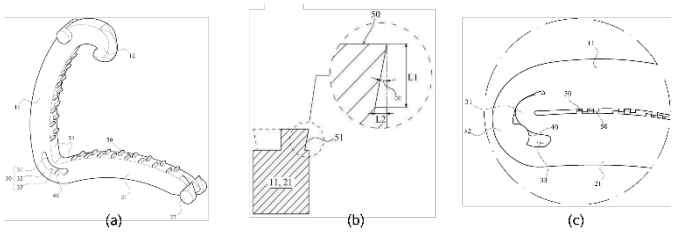


그림 3. 구현된 폴리머 클립의 구조
: (a) 외관, (b) 결찰돌기 단면, (c) 가압돌기

표 3. 구현된 폴리머 클립의 부분별 명칭

번호	명칭	번호	명칭
11	암레그	12	암헤드
21	수레그	22	수헤드
30	힌지	31	내측힌지부
32	외측힌지부	33	슬릿
34	접힘면	40	가압돌기
50	결찰돌기	51	역사면

이렇게 구현된 클립을 사용하여 국내외 가장 높은 점유율을 차지하고 있는 클립과 비교 임상을 진행하였다. 총 120명의 대상자 중 시험군 57명, 대조군 59명으로 총 116명의 대상자가 임상을 완료하였다. 각 평가항목에 대한 결과는 다음과 같다.

결찰 실패율은 표4와 같으며, 대조군과 비교 시 시험군에서 결찰 실패율이 차이가 없었다. 그러므로 수술용 폴리머 클립의 가장 중요한 혈관 결찰 능력은 Vaso Clip®이 기존 제품과 비슷하다고 볼 수 있다

표 4. 결찰 실패율

	결찰 성공, n(%)	결찰 실패, n(%)	P-value
시험군	55 (96.5)	2 (3.5)	> 0.99
대조군	57 (96.6)	2 (3.4)	

이차유효성 평가로는 수술시간, 사용 클립 개수, 수술 후 수혈 여부, 합병증 발생, 결찰 용이성의 5가지 항목으로 평가하였다. 군 별 수술 시간은 표5와 같으며, P-value는 0.672로 그룹 간 차이가 존재하지 않는다.

표 5. 수술 시간

	대상자 수	평균	표준편차	중앙값	최소값	최대값
시험군	57	86.3	70.8	55.0	10.0	320.0
대조군	59	83.0	63.3	50.0	15.0	270.0

군 별 사용된 클립의 개수는 표6과 같으며, P-value는 0.356으로 그룹 간 차이가 존재하지 않는다.

표 6. 사용된 클립 개수

	대상자 수	평균	표준편차	중앙값	최소값	최대값
시험군	57	5.58	5.00	3	1	18
대조군	59	6.00	6.58	3	1	31

군 별 수혈 진행 및 합병증 발생 건수는 없어 그룹 간 차이가 존재하지 않는다.

결찰 용이성 항목은 수술자가 폴리머 클립 어플라이어를 결찰할 구조물에 대고 발사 시 불편한 감이 없는지 확인하는 주관적 항목이었다. 어떤 수술에 있어 더 안정성이 높다고 확인된 술식이나 기구가 등장하더라도 그것에 익숙해지는데 시간이 걸리기 마련이다. 수술자는 본인이 사용하는 술식 및 기구에 있어서 안정감이 있어야 수술이 원활히 진행된다고 믿는 경향이 있다. 따라서 새로운 기구를 사용하고 익히기 전 그 기구가 기존의 것에 비해 사용하기 불편하다면, 우수한 성능이 보장되지 않는 한 사용하지 않을 수 있다. 본 연구에서 진행한 결과 결찰 용이성 항목은 수술자들이 기존 사용하던 대조군에 비해 시험군의 기구가 사용하기에 차이가 없고 큰 불편함이 없었다고 확인되었다.

복강경 수술 시 개발된 클립은 상용화된 클립과 비교하여 결찰 실패율 및 수술 시간 등에 차이를 보이지 않았고 추가적인 사용량, 수혈 진행, 합병증 발생률 등의 안정성에서도 차이가 없었다. 또한 수술자들이 느끼는 결찰 용이성에서 기존 사용하던 클립에 비해 불편함 및 차이성이 없었다.

본 연구에서는 접힘면 가압수단(가압돌기)과 결찰돌기의 형상적 구조를 이용하여 결찰 시 혈관에 가해지는 가압력이 전체적으로 균일하고 슬립을 방지하는 높은 결찰력을 가진 수술용 폴리머 클립을 개발하였다. 또한, 임상시험을 통해 복강경 수술 시 상용화된 클립과 비교하여 안전성 및 유효성에 차이가 없음을 검증하였다. 이를 통해 복강경을 이용한 담낭 절제술, 충수돌기 절제술, 위 절제술 등에 개발된 클립을 사용하여도 무방할 것으로 생각된다.

개발된 클립을 사용함으로써, 수술과정 중에 신속하고 정확한 결찰 작업을 진행하여 수술시간을 단축시키고, 높은

결찰력을 발휘하게 함으로써 혈관이 수평방향으로 슬립되는 일 없이 결찰상태가 안정적으로 유지되어 수술의 부작용을 줄일 수 있을 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원을 받아 수행하였음 (과제고유번호: HI16C2319).

5.참고 문헌

[1] Ray S, Bhattacharya SP. "Endoclip migration into the common bile duct with stone formation: a rare complication after laparoscopic cholecystectomy. " *JSLS,* 2013;17:330-332.

[2] Chong VH, Chong CF. "Biliary complications secondary to post-cholecystectomy clip migration: a review of 69 cases." *J Gastrointest Surg,* 2010;14:688-696.

P-198

FDM 3D 프린터를 이용한 체내 분해 자가세포 인공장기 구조체

김위[1,2*], 임경빈[2], 이준걸[2]
[1]아주대학교 의용공학과
[2]주식회사 스태프프로젝트 개방연구소

Degradable Artificial Organ Scaffold by Using FDM 3D Printer

Wi Kim[1,2,*], Gyeongbin Im[2], Jungeol Lee[2]
[1]Department of Biomedical Engineering, Ajou University, Suwon Korea
[2]STUProject Open Research Institute, Gyunggido Suwon Korea
*yesteria@ajou.ac.kr

Abstract

One of the major problems with transplantation is graft rejection related to impaired adaptive immunity in the human body. If major histocompatibility complexes are not closely matched to the recipient organ, it is easy to get nonfunction. So to deal with the problem, immuno-suppressin is needed after transplantation. However, suppression of immune response means weak protection from alien pathogens.Thus, the best way to solve this is by auto-transplanting your one cell to your organ. But organs themselves consist of not only functional cells but other structure cells to maintain form.In case, need some kind of scaffold to spare time for a cell to perfuse organs for functionality.We designed an organ scaffold structure by using PPLA with different densities and well sizes in 2 weeks. As a result, we found out that organ scaffold made with PPLA gradually degraded in 0.9% saline buffer accompanied by peristaltic pumping circulation. PPLA-based organ scaffold degradation replies that the structure could withstand more than 2 weeks in the human body. It means the organ scaffold could provide maximal time for the cell to perfuse in the organ.

1. 연구 배경

장기이식에서 가장 문제되는 부분은 Major Histocompatiblity Complex (MHC)의한 이식자의 대한 장기의graft reject이다. 장시 이식 후 타인으로 이식된 장기를 체내 적응을 위해 immune-suppressor를 사용해 조직 적합성을 B-cell의 antibody recation과 같은 타가-자가 이식에 따른 염증반응을 줄여준다. 하지만 이에 반하야 면역력의 저하로 인해 외부 병원균에 대한 체내 면역체계의 약화 역시 동시에 일어나 innate immunity을 제외한 adaptive immunity가 제대로 작동하지 못해 pneumonia와 같은 단순한 질환에 손쉽게 대응을 할 수 없다. 또한 아무리 거부반응에 따른 장기의 손상 역시 이식에 따른 부작용 중에 하나이다. 이런 문제점을 해결하기 위해 가장 손쉬운 방법은 MHC의 대한 면역적으로 최대한 일치되는 공여자를 찾거나 자가세포 이식을 통한 조직의 재생 혹은 induced Pluripotent Stem Cell (iPS)에 따라 조직 구성을 들수 있다. 허나 제한된 장기 제공자에 따른 적합성의 불일치, 한정적인 장기에 대한 자가세포 이식 그리고 분화된 세포 중 정상 세포가 적어 차후 기능에 문제가 생길 수 있어 장기간의 장기안정성을 유지하기 쉽지 않다. 따라서 이를 해결하기 위한 좋은 방법은 자가 세포의 증식을 통해 거부반응 없이 장기를 기능을 회복하는 것이 중요하다. 허나 다양한 세포로 구성된 장기를 장기의 기능성을 유치시키는 세포만을 종식시켜 곧바로 이식하는 것은 불가능 한 일이다. 이를 해결하기 위해서는 이식을 목표로 하는 자가세포가 장기에 융합할 수 있는 기간을 조절하여 거부반응 없이 기능을 회복할 수 있다면 공여자가 면역체계를 무너뜨리지 않을 수 있다.

본 연구는 ex-vivo를 통해 증식된 자가 세포가 장기에 융합할 수 있는 기간을 조절한 후 체내에서 분해되는 인공장기 구조체를 3D 프린터를 이용하여 연구하는 데 있다.

2.연구 방법

해당 실험은 biodegradablity 가 높은 poly lactic acids(PPLA)의 3D filament moding기를 섭씨 200도로 140g의 무게로 생산하였다. 생산된 PPLA 3D 프린터용 filament는 autodesk 1,2,3를 이용하여 10mm X 10mm X 5mm의 크기로 9, 10, 16 well로 디자인하였다. 모델링 조건은 다음의 조건으로 디자인하였다. (그림 1)

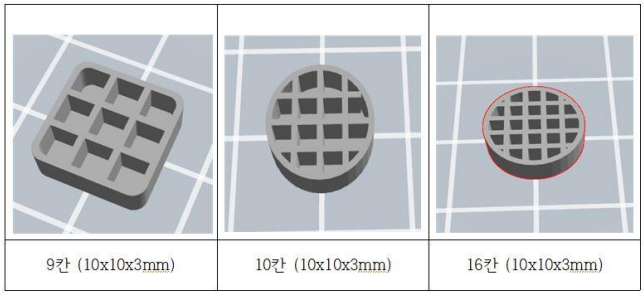


그림 1

Gradual_infill_steps = 0
Infill_sparse_density = 25%, 50%, 75%, 100%
Optimize_wall_printing_order = True
Retraction_enable = False
Retraction_hop_enabled = True
Speed_print = 30.0
Support_infill_rate = 10.0
Top_layers = 5
Wall_line_count = 5

이렇게 설계된 인공장기 구조체는 stl 포맷으로 설계하여 3D 프린팅을 구동하는Ultimaker Cura 4.8 프로그램으로 Delta 프린트 방식을 사용하는 BIQU사의 magician 3D 프린터를 이용해 제작하였다. 다양한 Polymer조합으로 사출된

scaffold는 Saline buffer(0.9% NaCl, PH7.4)의 들어간 2l 플라스틱 상자 (170mm X 105mm X 45mm _에 peristaltic pump가 조립된 body fluid circulating simulation chamber (속도:33ul/s)를 이용해 조합별 degradation를 시간을 섭씨 37도의 CO2 배양기에서 2주간 측정하였다. (그림2)

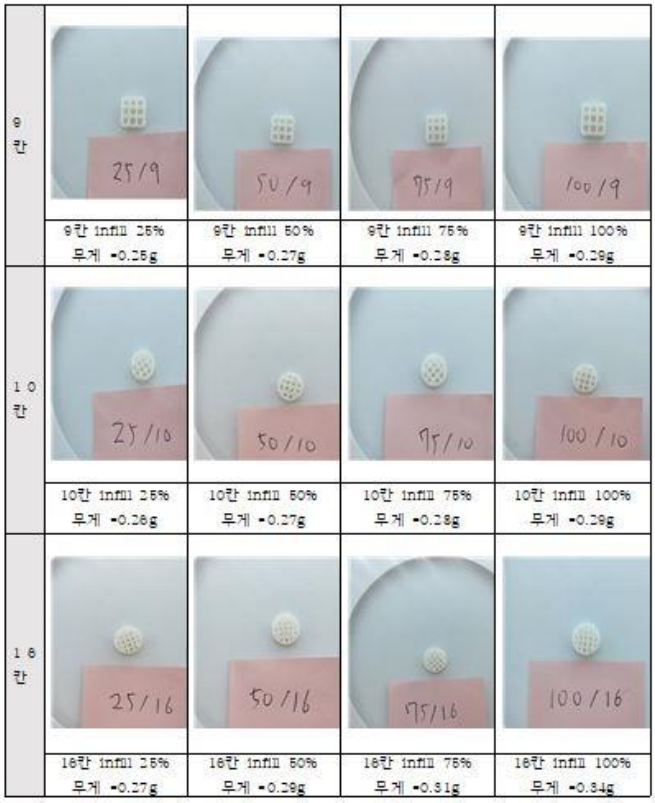


그림2.

측정한 결과는 육안으로 먼저 확인한 후 영상 현미경을 사용해 각 구조체의 마모도를 확인하였다.

3. 연구 결과

1일차부터 PPLA로 구성된 25%, 50%, 75%, 100%의 밀도로 구성된 인공장기 구조체에서 완전히 결합하지 못한 잔여물이 떨어져 나가기 시작하였다. (그림 3), 2주 후 결합하지 못한 잔여물은 saline buffer에서 분해되었고 육안으로 확인하여도 각 밀도마다 구조체의 마모된 것을 확인할 수 있었다. (그림 4)

Day 1



그림 3.

Day 14



그림 4

구조체의 잔여물이 분해를 육안으로 확인할 수 있었으나 구조체의 자체의 마모도를 확인할 수 없어 영상 현미경으로 1일차와 2주차의 9 well 기준으로 생분해도를 모델을 확인한 결과 밀도 100%를 제외한 나머지 밀도에서 구조체의 격 벽이 분해되서 그 형태가 유지되지 않음을 알 수 있었다. (그림 5)

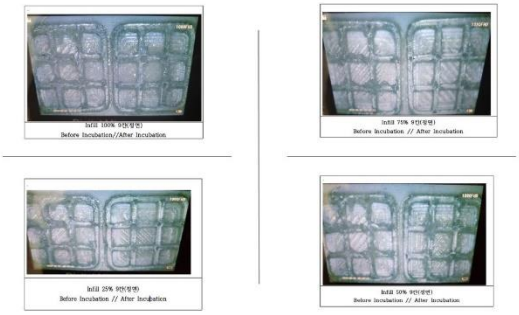


그림 5.

이는 상온에서 6개월에서 1년 이상 후 분해되는 PPLA의 특성보다 빠르게 분해되나 2주이상 체내에 머물러야 세포융합 효율이 높기에 인공장기 구조체가 융합할 수 있는 기간 동안 훨씬 오래기간 그 구조가 유지됨을 알 수 있었다.

4.참고 문헌

[1] Accelerated degradation of HAP/PLLA bone scaffold by PGA blending facilitates bioactivity and osteoconductivity, Cijun Shuaia, Wenjing Yanga, Pei Fenga, Shuping Pengd, Hao Panf, Bioactive Materials 6 (2021) 490–502

고령자들의 보행 파라미터와 K-MoCA 점수와의 상관관계

코스틱 에밀리아[1], 곽기영[2], 김희균[1], 이신영[1], 박은지[2], 전혜영[2],김동욱[2,3*]

전북대학교 대학원 헬스케어공학과[1]

전북대학교 바이오메디컬공학부[2]

전북대학교 고령친화복지기기연구센터[3]

Gait parameters' correlation with K-MoCA score in older adults

Emilija Kostic[1], Kiyoung Kwak[2], Huigyun Kim[1], Sinyoung Lee[1], Eunji Park[2], Hyeyoung Jeon[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

Dementia is a generic term for the diminished capacity for memory, thought, or decision-making that interferes with carrying out daily tasks. As the world's population ages, an increasing number of people are impacted by this condition, preventing them from leading independent lives. Early identification of cognitive decline is crucial for implementing the right rehabilitation methods. Finding various factors that can signal cognitive decline is one potential strategy for early identification. The current study seeks to identify the gait characteristics that are strongly connected with overall cognition and may be used to explain its variance by using partial least squares regression.

1. 연구 배경

치매, 즉 인지능력 상실은 사람의 일상생활과 활동에 영향을 미치는 심각한 질병이다. 치매의 전단계인 경도인지장애는 인지기능, 특히 기억력이 감소하지만 일상생활을 수행하는 능력이 남아있어 아직은 치매라고 할 정도로 심하지 않은 상태로 경도인지장애를 조기에 발견하는 것은 치매 예방에 도움이 되기 때문에 가장 유익하다[1].

최근의 연구들은 보행기능과 인지기능 사이의 유의한 관계를 보고했다. 보행기능 및 보행 변동성은 치매 발병률[2,3]과 미래의 인지 감소[4]와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

치매 환자의 경우 기술적 어려움 때문에 역학적 측면에 대해서는 덜 연구되었지만 유의한 결과를 보고했다[5,6]. 따라서, 건강한 참가자의 경우, 인지 점수와 다양한 보행 기능 매개변수의 연관성을 분석함으로써 인지기능에 큰 영향을 미치는 요인을 찾아낼 수 있을 것이다.

이를 위해, 본 연구는 인지기능과 보행 시공간변수, 하지 관절 각도, 모멘트와 파워 그리고 Center Of Mass (COM), Ground Reaction Force (GRF) 변수 사이의 연관성을 조사하였다.

2.연구 방법

총 120명의 고령자 (나이: 75.4±2.1세, 키: 166.2±2.9cm, 체중: 66.5±3.8kg 학력: 13.3±1.7년)가 모집되어 본 연구에 참여하였다. 모든 피험자는 연구의 과정과 요구 사항에 대한 정보를 받았으며, 인지기능 및 평지보행 실험에 참여하였다. 본 연구는 전북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다 (JBNU IRB File No.2022-04-017-003).

보행기능 경우 시공간변수, 하지 관절 각도, 모멘트와 파워, 그리고 COM, GRF 변수를 활용하였다.

보행기능 측정을 위하여 17개의 능동 적외선 발광 마커(Smart Maker, Northern Digital Inc., Canada)를 Helen-Hayes 마커 세트에 따라 연구대상자에게 부착하였다. 보행 동안 마커 신호와 지면반발력을 수집하기 위해, 3차원 동작분석기(Optotrak Certus, Northern Digital Inc, Canada), 4대의 힘판(4060-08, Bertec Corp., USA)과 동작캡쳐 소프트웨어(First Principle, Northern Digital Inc, Canada)를 이용하였다. 변수는 인체 모델링 및 해석 소프트웨어(SIMM, Motion Analysis Corp., USA)를 이용하여 도출하였다.

모든 연구대상자는 10미터 이상의 평지 보행로를 자신의 평소 걸음으로 보행하였다.

3. 연구 결과

3.1 K-MoCA 점수와의 상관관계

표 1에 K-MoCA 점수와 유의한 연관성이 있는 변수의 상관계수와 p 값을 나타냈다.

나이가 낮을수록, 학력이 높을수록 K-MoCA 점수가 높아지는 것으로 나타났다. 시공간 변수의 경우, stride length, step length와 gait velocity는 인지기능과 양의 상관관계가 있는 것으로 보인다.

COM을 대표하는 변수들 중에 전-후 피크, midstance에서 발생하는 수직 피크들 및 첫번째와 두번째 수직 피크 차이는 높을수록 인지 점수가 증가한다.

GRF의 경우, 전-후 피크에서만 MoCA 점수와 유의한 연관성이 있었다. 제동력과 추진력이 강할수록 인지기능 점수가 증가하는 것으로 나타났다.

하지 관절 모멘트들 중에 유의한 결과는 없었지만 관절 각도를 살펴보면, 전체적으로 운동 범위가 클수록 MoCA 점수도 높은 것으로 나타났다.

마지막으로 파워에 관하여 족관절 두번째 피크, 그리고 고관절, 슬관절 total 파워와 평균 파워 모두 인지기능과의 양의 상관관계를 보여주었다.

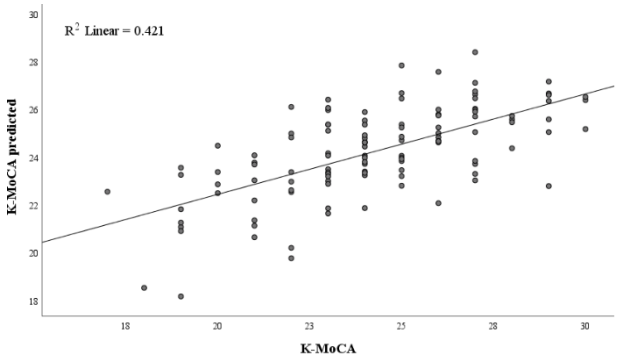
3.2 PLS regression

인지기능 점수와 유의한 상관관계를 나타내는 변수들 중에 서로 연관성이 높은 변수도 존재하기 때문에 PLS regression (PLS-R)을 활용하였다.

<표 1. K-MoCA 점수와 보행 기능의 상관관계>

변수	K-MoCA 상관관계	p 값
나이	-0.299	0.001
학력	0.518	<0.001
Stride L	0.262	0.004
Step L	0.262	0.004
Gait Velocity	0.243	0.007
COM ap	0.275	0.002
COM ver 1	0.316	<0.001
COM ver 3	0.247	0.007
COM ver d1	0.183	0.046
GRF ap1	-0.197	0.034
GRF ap2	0.215	0.020
HA1	0.274	0.002
HA3	0.236	0.010
AA3	-0.261	0.004
HD1	0.204	0.025
HD2	0.206	0.024
KD2	0.196	0.032
AD2	0.257	0.005
HROM	0.200	0.029
AROM	0.229	0.012
AP2	0.232	0.012
HTOTAL	0.334	<0.001
KTOTAL	0.337	0.001
HAVG	0.333	<0.001
KAVG	0.331	<0.001

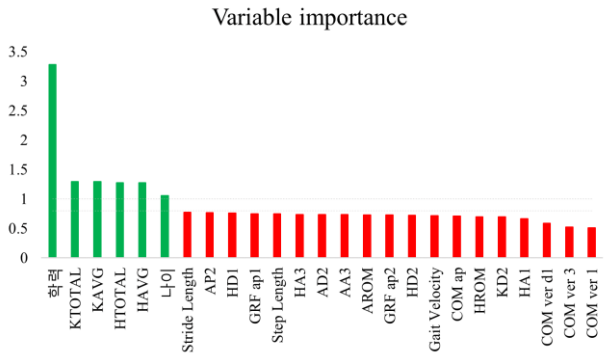
그림 1에 PLS regression으로 얻은 K-MoCA 예측값과 실제 K-MoCA 점수의 회귀곡선과 결정계수를 나타내었다. R^2 값이 0.421으로 PLS-R을 활용하여 K-MoCA 점수의 42.1% 분산을 설명할 수 있다.



<그림 1. K-MoCA 예측값 vs 실제 점수>

MoCA 점수의 예측에 기여하는 변수들의 중요성을 그림 2에 나타냈다. 녹색으로 표시된 변수들은 VIP가 1이상으로 매우 중요한 변수들이며, 빨간색으로 표시한 변수들은 PLS 모델에서 영향력이 낮은 변수다. MoCA 점수 예측에 학력이 가장 큰 영향을 미치는 것으로 나타났으며, 그 다음, 고관절과 슬관절의 total 파워 및 평균 파워, 그리고 나이가 매우 중요한 변수로 밝혀졌다.

본 연구의 결과는 학력, 나이, 그리고 보행 시 고관절과 슬관절의 파워가 인지기능 점수 분산의 3분의 1 이상을 설명하기에 충분하다는 것을 의미한다. 특히, 여러 보행 변수 중 고관절과 슬관절에서 발생하고 흡수된 파워는 인지 기능과 높은 연관성이 있는 것으로 보인다.



<그림 2. 모델에 사용된 변수들의 VIP>

향후 고관절 및 슬관절의 파워와 인지 기능의 선후 관계를 종단적 연구를 통해 조사할 필요가 있다.

4. Acknowledgement

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부 및 교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. NRF-2022R1A2C2012762 and NRF-2022R1I1A1A01064228).

5.참고문헌

[1] Rasmussen J, Langerman H. “Alzheimer’s disease–why we need early diagnosis”. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*. Vol 9, 2019

[2] Kikkert LHJ, Vuillerme N, van Campen JP, et al. “Walking ability to predict future cognitive decline in old adults: A scoping review”. *Ageing Research Reviews*. Vol 27, 2016

[3] Lindh-Rengifo M, Jonasson SB, Ullen S, et al. “Components of gait in people with and without mild cognitive impairment”. *Gait Posture*. Vol 93, 2022

[4] Pieruccini-Faria F, Black SE, Masellis M, et al. “Gait variability across neurodegenerative and cognitive disorders: Results from the Canadian Consortium of Neurodegeneration in Aging (CCNA) and the Gait and Brain Study”. *Alzheimers Dementia*. Vol 17, 2021

[5] Rucco R, Agosti V, Jacini F, et al. “Spatio-temporal and kinematic gait analysis in patients with Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease through 3D motion capture”. *Gait Posture*. Vol 52, 2017

[6] Costa L, Gago MF, Yelshyna D, et al. “Application of Machine Learning in Postural Control Kinematics for the Diagnosis of Alzheimer's Disease.” *Computational intelligence and neuroscience.* Vol. 2016, 2016

P-200

전산유체역학을 통한 롤러의 거동에 따른 연동펌프시스템의 유동역학적 해석

박찬훈[1], 이정찬[2*]

서울대학교 대학원 협동과정 바이오엔지니어링[1]

서울대학교 의과대학 의공학교실[2]

Computational Fluid Dynamics based Analysis of Flow Dynamics in Peristaltic Pump Systems Considering the Movement of Rollers

Chan Hun Park[1], Jung Chan Lee[2*]

1. Interdisciplinary Program in Bioengineering, Graduate School, Seoul National University, Republic of Korea

2. Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

*ljch@snu.ac.kr

Abstract

In circulatory assist devices, peristaltic pumps are commonly used to transport blood. However, the high mechanical stresses induced by these pumps, particularly wall shear stress, can lead to significant cell damage. Experimental approaches for studying and reducing device-induced cell damage are typically resource-intensive. Therefore, in this study computational fluid dynamics method is used to enhance the analysis of roller pump systems. Firstly, a generalized parametric model is introduced for the fluid field in a typical peristaltic pump system, followed by the derivation of analytical formulations for the moving boundary. By utilizing this model and formulations, the dynamic geometry and mesh of the fluid field can be automatically updated according to the time-dependent roller positions. It enables successful simulation of the pulsing flow generated by the pump, offering an effective way to visualize the inherent flow pattern and to evaluate the impact of wall shear stress. Furthermore, the highly adaptable model and semi-automated simulation process make it possible to apply this method to a wide range of potential applications.

1. Background

연동펌프는 유체를 튜빙 내부에서 외부와 분리시켜 운송할 수 있어 오염에 대한 내재적 내성을 가지며 유량의 감소 없이 높은 저항에 대해 유체를 이송할 수 있다는 장점이 있다. 이러한 장점들로 인하여 연동펌프는 다양한 생물의학 환경에서 심장기능부전 환자의 치료나 여러 다양한 목적의 체외순환을 위해 일상적으로 사용되고 있다[1]. 그러나 연동펌프에 의한 세포 손상은 지속적으로 발견이 되어왔고 근본적인 문제 중 하나로 인식되고 있다[2]. 특히 연동펌프 롤러가 펌프 외부 하우징과 롤러 사이에 있는 튜빙을 압착하면서 생기는 기계적 전단응력으로 인해 발생하는 용혈은 연동펌프의 근본적인 문제로 여겨져 왔다[3]. 용혈률이 높은 심실 보조장치는 신부전 등 심각한 결과를 초래할 수 있어서 롤러 펌프에 대한 연구는 주로 용혈 평가와 전단 응력의 개선에 초점을 맞추고 있다[4]. 연동펌프 롤러와 튜빙 사이 압착(Occlusion)이 일반적으로 연동펌프에 의해 발생하는 기계적 전단응력을 결정하는 중요한 요소로 판단이 되어왔고 이에 따라 튜빙이 부분적으로 압축되는 under-occlusion 설정이 기계적 응력을 줄이는 효과적인 방법이라고 여겨져 왔다[5]. 그러나 under-occlusion 설정으로 인한 역류의 증가는 연동펌프의 유량의 안정성을 떨어지게 만들고 펌프유량 제어를 어렵게 만들기 때문에 여전히 더 많은 개선이 필요하다.

체외 용혈 시험은 일반적으로 설계 변경을 평가하기 위해 수행되나 통계적 변동이 크기 때문에 상당한 양의 실험과 많은 노력이 요구된다. 또한 실험의 많은 요인이 적혈구의 민감도에 영향을 미칠 수 있기 때문에 전체 혈액 손상을 특정 원인으로 판단하는 것이 매우 어렵다[6]. 이러한 어려움을 해결하기 위해 전산유체역학 방법을 사용한 연구가 진행이 되었고 회전 속도를 낮추거나 롤러 또는 튜브의 직경을 늘리면 용혈 속도를 줄이는 데 도움이 될 수 있음을 보였다[7].

본 연구에서는 연동펌프의 CFD 모델을 구축하고, 특히 펌프 롤러의 거동에 따른 유동역학적 영향을 분석하였다. 모델과 공식을 기반으로 동적 지오메트리를 생성하고 펌프롤러의 움직임은 내부 격자의 변형에 의해 시뮬레이션 되며, 전체 메쉬 품질을 유지하기 위해 확산 방법에 의해 자동으로 메쉬를 업데이트 할 수 있도록 만들었다. 다양한 구조 파라미터와 작동 조건이 유량과 기계적 전단응력에 미치는 영향을 비교함으로써 단점을 보완할 수 있는 최적의 연동펌프 시스템의 설계 및 적용을 용이하게하는 효과가 있다.

2. 연구 방법

먼저 유체의 경우 일반적으로 연동펌프로 전달되는 유체인 혈액을 사용하였고 밀도(ρ)가 1050kg/m3, 점도(μ)가 3.5 × 10-3kg/m-s [8]인 뉴턴 유체로 모델링 했다. 카슨 플롯에 따르면 혈액은 더 높은 전단 속도(100/s 이상)에서 뉴턴적 특성을 보이기 때문에 혈액이 뉴턴 유체처럼 행동한다는 가정은 제시된 시뮬레이션에 사용된 전단 속도에도 적용 가능하다. 초기 및 경계 조건의 경우 연동펌프시스템은 처음에 정지 상태인 것으로 가정하고 전체 유체장의 속도는 0으로 가정하였다. 시뮬레이션이 시작되고 즉시 펌프 로터에 회전 속도(ω = 2π rad/s)가 부여된 후 유체가 흐르도록 적용하였다. 유체장의 경계는 입구, 출구, 고정 벽(stationary wall), 그리고 움직이는 벽(moving wall)로 구성하였다(그림 1). 입구에는 압력이 0으로 미리 지정되어 있고 출구 압력은 각각의 조건들에 따라 달라지는 작동 조건으로 지정한 다음 펌프의 고정된 벽과 움직이는 벽의 속도는 점착 조건(no-slip condition)을 만족하였다. 시뮬레이션은 상용 소프트웨어인 ANSYS Fluent 2023(ANSYS Inc. Canonsburg, PA, USA)를 사

용하였다. 유체 필드의 동적 업데이트 및 메쉬 최적화를 위해서 펌프 롤러의 주기적인 움직임에 따라 유체필드의 모양이 시간에 따라 변화하는데 시간에 따른 경계 변형을 시뮬레이션에 반영하기 위해 사용자 정의 함수(User Defined function) 파일을 코딩 후 컴파일하여 Fluent CFD 프로젝트에 로드하여 사용하였다. 각 시간 단계에서 함수를 활성화하여 시간에 따른 노드의 위치를 계산하였고 이후 경계를 업데이트하였다.

3. 연구 결과

t = 0에서 펌프 롤러가 수직방향에 위치하는 것으로 정의하였고 mesh는 그림1.과 같이 생성되었으며 전체 148285개의 노드와 267498개의 격자를 가진다. 펌프의 폐색(occlusion), 즉 튜빙과 롤러 접촉 지점에서 내벽과 외벽 사이의 거리는 주어진 구조적 매개변수에서 1mm와 같았고 메쉬의 최솟값 및 평균 직교품질(average orthogonal qualities)은 각각 0.61 및 0.96으로 정확한 해석과 해의 수렴에 용이한 메쉬가 생성되었다.

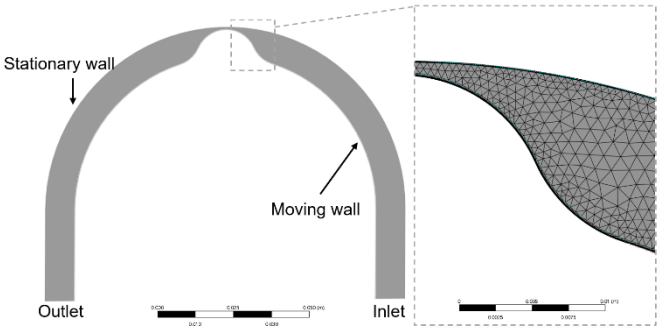


그림 1. 연동펌프 시스템의 초기 지오메트리와 메쉬

생성된 모델을 롤러가 0.1도 회전하는 것을 하나의 단계 간격으로 하여 5단계마다 데이터파일을 자동 저장되도록 설정한 다음 정규화된 잔차의 합이 사전에 정의된 잔차의 합보다 작을 때 수렴하여 360도 회전하였을 때 정압(static pressure)과 속도(velocity magnitude)의 양상은 그림 2.와 같다.

연동펌프 시스템에서 유체를 이송시키는 시뮬레이션을 통해 로터의 회전에 따른 전단력(wall shear stress)의 변화를 계산하였을 때 결과가 그림 3.과 같고 롤러가 튜빙으로부터 이탈하는 순간에 전단력이 가장 크게 작용함을 볼 수 있다. 또한 연동펌프의 롤러가 튜빙을 압착하는 상황에서 이탈하는 구간에서 롤러의 속도를 줄였을 때 최대 전단력이 감소하는 것을 시뮬레이션을 결과를 통해 보였다.

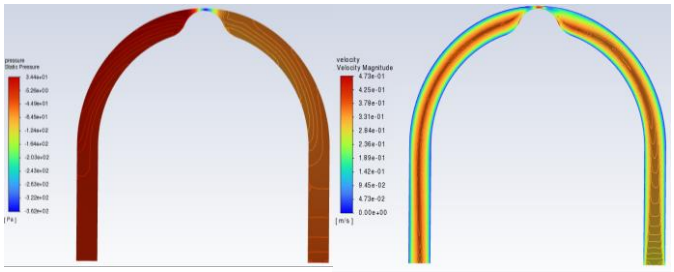


그림 2. 시뮬레이션 결과: static pressure(왼쪽), velocity magnitude(오른쪽)

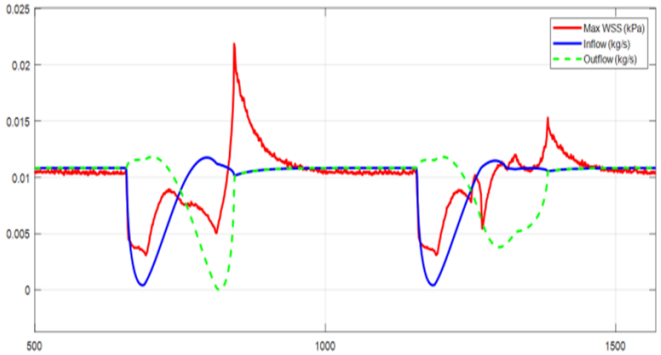


그림 3. 연동펌프 시스템 시뮬레이션에서 전단력의 변화 양상

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업(HW20C2066)과 범부처전주기의료기기연구개발사업단(RS-2022-00141157)의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] De Somer FMJJ, Nooten GV. Blood pumps in cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, ed. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;35–45.

[2] Reul HM, Akdis M. Blood pumps for circulatory support. Perfusion 2000;15:295–311.

[3] Mulholland JW, Massey W, Shelton JC. Investigation and quantification of the blood trauma caused by the combined dynamic forces experienced during cardiopulmonary bypass. Perfusion 2000;15:485–494.

[4] Yap CH, Lai CQ, Loh IGH, Ong TZ. Nonlinear flow rate response to pumping frequency and reduced hemolysis in the drastically under-occluded pulsatile roller pump. Artif Organs. 2017; 41:178–85.

[5] Noon GP, Kane LE, Feldman L, Peterson JA, DeBakey ME. Reduction of blood trauma in roller pumps for long-term perfusion. World J Surg. 1985;9:65–71.

[6] Apel J, Paul R, Klaus S, Siess T, Reul H. Assessment of hemolysis related quantities in a microaxial blood pump by computational fluid dynamics. Artif Organs 2001;25:341–347.

[7] Behbahani M, Behr M, Hormes M, Steinseifer U, Arora D, Coronado O, et al. A review of computational fluid dynamics analysis of blood pumps. Eur J Appl Math. 2009;20:363–97.

P-201

마트리젤의 조성이 유방암 스페로이드 형성에 미치는 영향

Dila Naz Bozkaya[1]§ , 김지원[1]*§, 신현정[1]*†*

한국과학기술원 기계공학과[1]

Impact of Matrigel Composition on the Formation of Breast Cancer Spheroids

Dila Naz Bozkaya *§, Jiwon Kim*§, and Jennifer H. Shin*†

Department of Mechanical Engineering, KAIST,

*§ These authors contributed equally to this work. † Corresponding author, j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

Cellular spheroids provide valuable insights into tumor cell behavior and the cancer microenvironment. Recent research has shown that the invasion process is closely linked to the collective migration of cancer cells. In this study, we aimed to explore the effect of Matrigel on the collective migration of breast cancer spheroids. Specifically, we examined spheroids formed with an ultra-low attachment dish supplemented by 0%, 1% and 2% Matrigel. Our results indicated that spheroids formed in a high-Matrigel medium that contains a higher 2% of Matrigel exhibited increased intercellular connections, with smaller cells adhering to each other more strongly. Additionally, spheroids formed in high-Matrigel conditions tended to come together during the migration assay. These findings provide insights into the behavior of cells from the spheroids cells in response to varying Matrigel concentrations and have implications for understanding tumor invasion and metastasis.

1. Introduction

Spheroids are three-dimensional (3D) cell aggregates that mirror the in vivo microenvironment, providing a more accurate tissue architecture and function model than typical two-dimensional (2D) cell monolayers. Spheroids can be created from various cells, including cancer cells, and have been used as models to research cancer biology and medication discovery (Fig. 1) [1].

Cancer cells can penetrate surrounding tissues and move to other regions of the body, a process known as metastasis, which is responsible for most cancer-related fatalities.

Breast cancer is the most frequent cancer in women globally, characterized by uncontrolled cell development in the breast. Breast cancer cells can travel to other body regions via the lymphatic or circulatory systems.

Understanding the behavior and features of cancer cells and breast cancer cells and their interactions with the microenvironment is critical for developing successful cancer treatments and personalized medicine [2,3].

Collective migration is important in cancer invasion and metastasis. Cancer cells can move in two ways: as cohesive clusters, strands, or sheets of cells. Cohesive clusters move as a single unit, with strongly attached cells, whereas strands or sheets of cells move more freely, with cells that are joined by transitory cell-cell interactions.

Collective migration has important implications for cancer treatment, as it can affect the efficacy of therapies that target individual cells [4].

In summary, creating a spheroid is critical for understanding the tumor environment. Understanding the mechanisms and features of collective migration might assist researchers in developing more effective medicines and ways to prevent cancer dissemination.

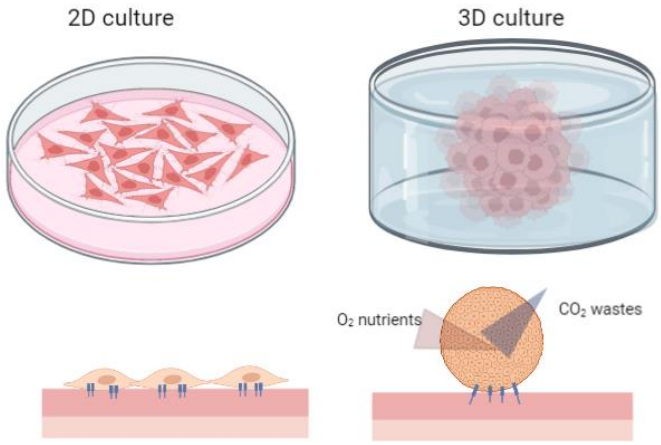


Figure 1 illustrates the differences between 2D monolayer cell culture and 3D spheroids. Spheroids are known to feature a gradient of nutrients, oxygen, and CO2 changes, resulting from the compactness of their layers. On the other hand, 2D monolayers have equal access to nutrients, oxygen, and CO2.

2. Methods

MDA-MB-231, human breast adenocarcinoma, was purchased from ATCC (Virginia, USA). This cell line was cultured in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM, WELGENE, Gyeongsangbuk-do, Republic of Korea) enriched with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (Gibco, New York, USA) and 1% penicillin/streptomycin (Gibco). The tubes were subsequently centrifuged at 1000 RPM for 3 minutes. After centrifuging, the supernatant was removed, and the cell

pellet was resuspended in 10ml of culture medium. The cell suspension was transferred to a cell culture dish (SPL). The dishes were kept in an incubator maintaining.

After subculturing, cells are transferred to an ultra-low attachment 96 well plate dish. Spheroids were formed with a medium consisting of 0%, 1%, and 2% Matrigel (Fig. 2).

Spheroids were isolated and transferred on 3kPa PA-gel embedded fluorescence beads to visualize cell migration via live imaging.

48 hours after the onset of the spreading assay, cells were counted to decide which collective migration or single-cell migration was dominant during the spreading. The displacement and velocity of invading cells were calculated with ImageJ, according to the following metric.

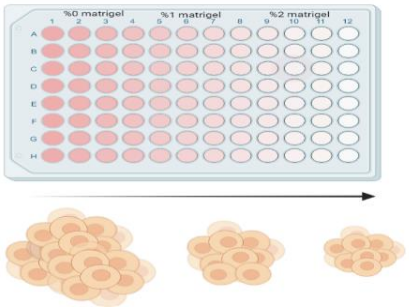


Figure 2 Spheroids were formed with medium consisting of 0%, 1%, 2% Matrigel with using ULA

3. Results

Spheroids formed in a medium containing 2% Matrigel were smaller and more spherical than those formed in a medium without Matrigel (0%). Spheroids formed in a medium containing 1% Matrigel and 0% Matrigel showed similar shapes (Fig. 3A).

Our results show cell roundness, circularity, and area differences under three conditions: a dish with 0%, 1%, and 2% Matrigel. The data show that adding Matrigel to the culture media considerably impacts these cell properties (Fig.3).

Specifically, Fig. 3 shows that when the percentage of Matrigel in the dish increases, the cell area shrinks, becomes rounder and is more circular. This shows that when spheroids are developed in a high-Matrigel environment, Matrigel promotes a more compact cell colony structure. Furthermore, during the spreading assay, spheroids generated in high-Matrigel conditions tend to cluster together.

The spreading assay results show that the migration of the spheroids was slower in the Matrigel-containing medium (2%) than in the medium without Matrigel. Furthermore, the separation phenomena were only observed in the 2% Matrigel condition.

These findings have significant implications for understanding the tumor microenvironment. Matrigel is a matrix that mimics the extracellular matrix (ECM) found in tissues and is crucial in regulating cell behavior. The changes observed in cell roundness, circularity, and area in response to Matrigel suggest that the ECM in the tumor microenvironment can affect the behavior of tumor cells. The clustering of cells observed in the spreading assay further emphasizes the importance of the ECM in altering tumor cell invasion and metastasis.

Overall, the data presented in the three graphs provide valuable insights into the role of the ECM in regulating cell behavior in the tumor microenvironment.

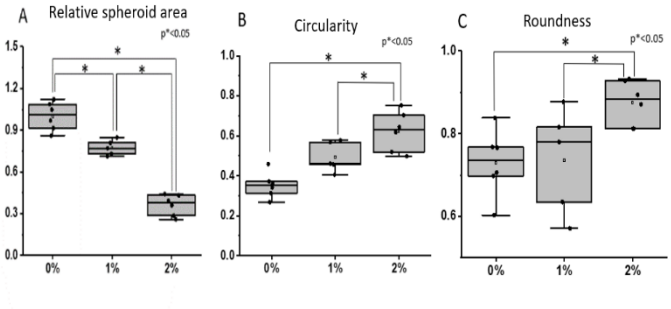


Figure 3 The morphology of spheroids was found to be dependent on the composition of Matrigel. a Spheroids that formed cells containing Matrigel had a smaller cell area than those without Matrigel. b Spheroids that formed cells containing 2% Matrigel exhibited a more circular shape compared to those formed in 0% and 1% Matrigel. c Spheroids that formed cells containing 2% Matrigel showed better roundness than those formed in 0% and 1% Matrigel.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by Ministry of Education, Science and Technology (N01230410)

5. Reference

[1] Ro, Jooyoung, Junyoung Kim, and Yoon-Kyoung Cho. "Recent advances in spheroid-based microfluidic models to mimic tumour microenvironment." Analyst (2022).

[2] Cho, Youngbin, et al. "Remodeling of Adhesion Network within Cancer Spheroids via Cell–Polymer Interaction." ACS Biomaterials Science & Engineering 6.10 (2020): 5632-5644.

[3] Bronsert, P., et al. "Cancer cell invasion and EMT marker expression: a three-dimensional study of the human cancer–host interface." The Journal of pathology 234.3 (2014): 410-422.

[4] Cheung, Kevin J., and Andrew J. Ewald. "A collective route to metastasis: Seeding by tumor cell clusters." Science 352.6282 (2016): 167-169.

P-202

PLS-DA를 이용한 인지기능 감소 고령자 선별을 위한 평지보행 변동계수 탐색

곽기영[1], 코스틱 에밀리아[2], 이신영[2], 박은지[1], 전혜영[1], *김동욱[1,3]

전북대학교 공과대학 바이오메디컬공학부[1]

전북대학교 대학원 헬스케어공학과[2]

전북대학교 고령친화복지기기연구센터[3]

The Exploration of Coefficient of Variation for Level-Walking for Screening Elderly with Diminished Cognitive Function using PLS-DA

Kiyoung Kwak[1], Emilija Kostic[2], Sinyoung Lee[2], Eunji Park[1], Hyeyoung Jeon[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

Dementia is a difficult disease to cure, so interventions to delay/prevent dementia progression from the preclinical/prodromal stage are the key to dementia treatment. To this end, it is very important to select the preclinical/prodromal stages of dementia. Many studies have reported that patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia have lower levels of level walking function compared to normal cognitive function groups. In this respect, it seems possible to predict and classify the current level of cognitive function decline and to predict the risk of developing dementia in the future through various variables of level walking. In investigating the kinetic aspects of level walking, the coordination of neuro control must be considered. Because kinetic variables have multicollinearity, that is, high correlation with each other. Therefore, in this study, a partial least squares approach that can deal with multicollinearity was used, and PLS-DA with discriminant analysis was applied.

1. 연구 배경

인구 고령화에 따라 증가하고 있는 신경퇴행성 질환인 치매는 완치가 어려운 질병[1]이기 때문에 치매가 발생하기 이전 단계인 전임상/전구 단계에서부터 치매 진행 지연/방지를 위한 중재적 개입을 하는 것이 치매 치료의 최적의 접근법으로 여겨지고 있다. 이를 위해선 치매 전임상/전구 단계를 선별하는 것이 대단히 중요하다.

여러 연구들을 통해서 경도인지장애, 알츠하이머 치매 환자는 정상 인지기능군과 비교하여 낮은 평지보행 기능을 갖는다는 결과가 많이 보고되어 왔으며[2-3], 또한 인체의 감각 및 보행기능의 감소가 치매가 발생하기 전에 나타나는 것으로 보고되고 있다[2-3]. 이러한 측면에서 평지보행의 여러 변수들을 통해 현재 인지기능 감소 수준 예측과 분류, 향후 치매 발생 위험성 예측 등이 가능할 것으로 보인다.

관련된 기존 연구들 대부분 시공간 변수에 대해 조사해오고 있다. 이는 편리성, 시간 측면에서 장점이 있지만, 분류를 위한 민감도/특이도, 관찰기간 등에서 단점이 있다[2-3]. 이러한 단점은 치매 병리적 특징 상 치매의 전임상/전구 단계를 선별해 내는 것에는 한계점이 있을 것이다.

치매 병리 진행에 따라 중추신경계는 광범위한 영향을 받기 때문에 보행의 신경운동조절 측면도 영향을 받게 될 것이다. 따라서 시공간 변인의 원인이 되는 역학적 변수를 조사하는 것은 전임상/전구 단계를 선별하는 단초를 제공할 수 있을 것이다. 특히 단순히 역학 변수의 크기를 조사하는 것 보다 신경조절의 일관성을 조사하는 것이 더 세밀할 것이다.

평지보행의 역학적 측면을 조사하는데 있어서, 신경조절의 협응성을 반드시 고려해야한다. 다시 말하면 모든 역학적 변수들은 다중공선성 즉, 서로서로 높은 연관성을 지니고 있다는 의미이다. 따라서 본 연구에서는 다중공선성을 다룰 수 있는 부분최소제곱(Partial Least Square) 접근법을 활용하였고 여기에 판별분석(Discriminant analysis)을 적용한 PLS-DA를 적용하였다.

2.연구 방법

총 90명의 만 65세 이상 지역사회 고령자가 본 연구에 참여하였다. 참여한 모든 연구대상자들에게 연구 목적, 연구 진행 과정, 측정과 분석 내용, 부작용, 이익, 개인정보, 병력 수집 등 본 연구에 대한 제반사항에 관해서 구두 및 서면으로 설명을 진행하였고 본 연구 참여에 대한 자발적 동의를 얻었다.

연구대상자들의 인지기능 검사는 한국판 몬트리올 인지기능 평가를 사용하였다. 연구대상자들은 인지기능 검사 점수에 따라 30점~23점은 정상군, 22점~0점은 경도의 인지기능 감소군으로 분류되었다.

연구대상자들의 평지보행을 수집하기 위해 3차원 동작 수집 하드웨어(Optotrak Cetus, Northern Digital Inc., Canada) 및 소프트웨어(First principle, Northern Digital Inc., Canada)와 지면 반발력을 수집하기위해 힘판(4060-08, Bertec Co., Ltd., USA)을 사용하였다. 또한 수집된 보행을 분석하기위해 인체 신경·근·골격 모델링 및 해석 소프트웨어(SIMM, Motion Analysis Co., Ltd., USA)를 사용하였다. 연구대상자들의 걸음걸이를 수집하기위해 Motion module 가이드라인(Motion Analysis Co., Ltd., USA)에 따라 하지 주요 관절부위에 총 17개 능동 적외선 발광 마커를 부착하였다.

연구대상자들은 10미터 이상의 보행로를 걸었으며 본 실험 전 적응을 위한 보행을 5회 정도 수행하였다. 본 실험에서는 최대 20번의 평지보행을 수행하였으며, 이중 잘 수집된 3개의 Trial을 분석에 사용하였다. 분석 대상 보행 변동계수 변수는 시공간 변수, 보행주기, 관절 모멘트, 관절 파워, 지면반발력이다.

인지기능 감소 수준에 따른 그룹과 변동계수 변수에 대하여 PLS-DA 분석을 실시하였다. 그 결과로 변동계수와 그룹관 상관성, 분류 중요 변수, 분류성능 등을 제시하였다. PLS-DA 분석을 위해 2023 XLSTAT Basic+ (Addinsoft社)를 사용하였다.

본 연구에 대한 모든 사항은 전북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받아 진행하였다(JBNU IRB File No. 2019-09-015-001).

3. 연구 결과

3.1 두 그룹의 인구학 정보

다음의 표1에 각 그룹에 대한 인구학 정보와 몬트리올 인지기능 검사 점수를 나타냈다.

<표1. 각 그룹의 인구학적 정보와 인지기능>

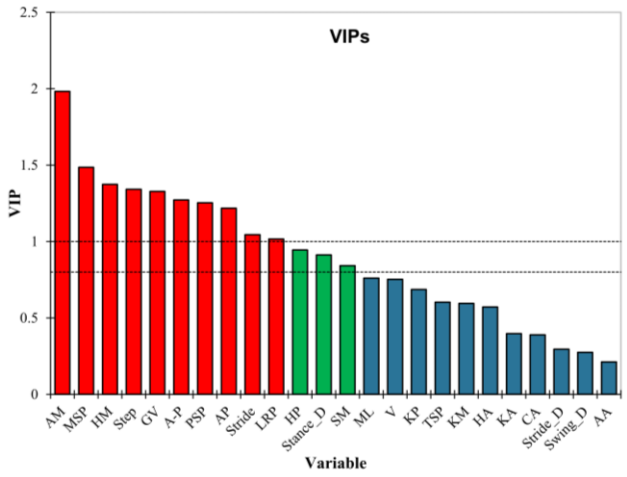
그룹	N (명)	나이 (세)	키 (cm)	체중 (kg)	교육수준 (년)	인지점수 (점)
정상군	39	72.7 ±3.5*	167.1 ±5.8	68.3 ±9.3	15.1 ±2.8*	25.2 ±1.6*
감소군	51	75.4 ±4.9	167.2 ±5.9	66.2 ±9.0	12.3 ±3.0	19.4 ±2.8

평균±표준편차; *: *p*-value < 0.05 via independent T-test.

인지기능 정상군이 감소군에 비해 나이가 유의하게 더 어리며 교육수준은 높은 것으로 나타났다. 인지기능 점수는 예상대로 감소군이 유의하게 더 낮았다. 따라서, 두 그룹을 분류하는데 있어서 나이와 교육수준도 고려할 만한 변수이다.

3.2 PLS-DA

총 24개의 보행 변동계수 중 분류에 중요한 파라미터를 탐색하기 위해 PLS-DA를 수행하였으며 그 결과 총 10개의 파라미터가 중요한 변수로 확인되었음[그림 1, 표2].



<그림 1. 모든 변수들의 VIPs>

<표2. 상위 10개 변수들의 VIPs>

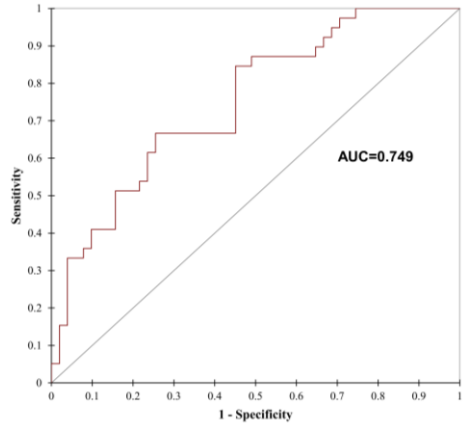
Variable	VIP	Standard deviation	95 % CI	
			Lower	Upper
pAM	1.982	0.717	0.557	3.408
MSp	1.486	0.835	-0.174	3.145
pHM	1.374	0.494	0.392	2.356
Step Length	1.342	0.610	0.129	2.555
Gait velocity	1.328	0.579	0.178	2.477
A-P GRF	1.272	0.486	0.307	2.238
PSp	1.253	0.655	-0.047	2.554
pAP	1.218	0.514	0.196	2.240
Stride Length	1.045	0.588	-0.125	2.214
LRp	1.017	0.714	-0.402	2.436

보행 변동계수만을 이용하여 분류한 결과 인지기능 감소군은 잘 선별되는 것으로 나타났으며, 인지기능 감소군 선별 성능의 민감도는 76.47%, 특이도는 46.15%, 분류 AUC는 0.663 이었다.

보행 변동계수만으로 구성된 PLS-DA 모델에 두 그룹의 유의미한 인구학 변수인 나이와 교육수준을 포함시켰을 경우, 정상 인지기능군의 선별 능력이 향상되었고 그 결과는 민감도는 74.51%, 특이도는 58.97%, AUC는 0.777이었다. 반면 두 인구학 변수 중 더 높은 VIP를 나타낸 교육수준만을 포함시켰을 경우 인지기능 감소군 선별 능력은 유지되었고, 정상 인지기능군 선별 능력은 더 향상되었다. 교육수준과 상위 VIP 10개 보행 변동계수로 구성된 PLS-DA의 최종 분류 성능의 Confusion matrix와 ROC 커브를 표 3과 그림 2에 나타냈다.

<표3. Confusion Matrix>

		예측		
		감소군	정상군	%
실제	감소군	38	13	74.51%
	정상군	14	25	64.10%
				70.00%



<그림 2. 교육수준, 보행 변동계수 PLS-DA 모델의 ROC>

본 연구에서는 보행 변동계수를 이용하여 경도의 인지기능 감소군을 분류할 수 있는지 조사하고자 하였으며, 사용되는 변수의 다중공선성 특징을 고려하여 분류를 위해 PLS-DA를 사용하였다.

그 결과 보행 변동계수만으로 76.47%로 인지기능 감소군을 잘 선별하는 것으로 나타났지만, 정상군의 분류 능력은 낮았다. 하지만 보행 변동계수 PLS-DA 모델에 인구학 정보를 포함시킬 경우에는 정상 인지기능군의 분류 성능이 높아짐을 확인하였으며, 특히 교육수준만을 포함시켰을 경우 64.10% 더 향상되었다.

본 연구의 결과는 보행 변동계수가 경도의 인지기능 감소군을 선별하는데 사용될 수 있음을 보여주며, 치매에 큰 영향 요소인 교육수준이 포함될 경우 더 높은 성능을 확보할 수 있음을 보여준다. 향후 다른 변수들과 더 많은 연구대상자를 확보하여 지속적인 연구를 수행하는 것이 필요하다.

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-203

유방암에서 암 관련 섬유아세포의 이질성에 대한 종양 미세환경 강성의 영향

Marwa Bekhet*§, Devarasou Somayadineshraj*§, 신현정[1]*†

한국과학기술원 기계공학과[1]

Effects of Tumor Microenvironment Stiffness on Heterogeneity of Cancer-Associated Fibroblasts in Breast Tumor

Marwa Bekhet*§, Devarasou Somayadineshraj*§, Jennifer H. Shin*†

School of Mechanical Engineering, KAIST, Korea

*§ These authors contributed equally to this work. † Corresponding author, j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

Changes in the tumor microenvironment, specifically the development of desmoplasia, are a significant characteristic of breast cancer advancement that is mediated by stromal cells referred to as cancer-associated fibroblasts (CAFs). These CAFs are highly diverse and dynamic, as their functions associated with cancer vary as the tumor progresses, and they may have conflicting impacts on cancer. One critical physical factor that affects tumor progression is the stiffness of the extracellular matrix (ECM). As breast tumor progresses, the ECM stiffness increases, although it is uncertain how the subpopulations of CAFs and their functions change in response to the TME's stiffness. This study investigates how the range of breast cancer stiffness from physiological to pathological settings determines the heterogeneity of the FAP^+PDPN^+ CAF population in TNBC.

1.연구 배경

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive and heterogeneous subtype associated with poor prognosis and limited treatment options. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are key players of the TME that contribute to the complex heterogeneity of TNBC. CAFs are also important regulators of cancer progression and metastasis. This crucial role of CAFs has been the focus of many studies for years. Because of their heterogeneity and diversity, they tend to have opposing effects on tumorigenesis. Therefore, detangling the role of the heterogeneous subsets of CAFs in TNBC can help improve the stroma-targeted therapies and overcome the complex outcomes that may arise if the cancer-suppressing population is targeted. The TME is a dynamic and complex system characterized by various physical and biochemical cues, including stiffness, which can influence the behavior and function of CAFs. Stiffness is an important determinant of the mechanical properties of the TME and is altered in TNBC, where it can promote tumor growth, invasion, and metastasis. However, the effect of TME stiffness on the heterogeneity of CAFs in TNBC remains poorly understood. Previously the selective expression of PDPN and FSP-1 revealed the existence of two main CAF populations in TNBC. Hence, FAP^+PDPN^+ CAFs, which have an (immunosuppressive phenotype) are found in dense ECM, a well-known characteristic of triple-negative breast cancer TME. In this study, we aimed to investigate the effect of TME stiffness on the heterogeneity of FAP^+PDPN^+ CAFs in TNBC using a combination of mechanical and biological assays.

2.연구 방법

The study involved the generation of cancer-associated fibroblasts (CAFs) through the conditioning of normal human dermal fibroblasts (NHDFs) in MDA-MB-231 media for three days on tissue culture plates (TCPs). Successful generation of CAFs was confirmed using PCR. The study aimed to investigate the effect of the tumor microenvironment (TME) stiffness on the heterogeneity of CAFs in triple-negative breast cancer (TNBC). Therefore, TNBC CAFs were seeded on polyacrylamide (PA) gels of varying stiffness conditions, ranging from physiological to pathological TME ranges of 2 kPa, 16 kPa, and 40 kPa, respectively. TCPs were used as the positive control. Several mechanobiological assays, including measurements of cell area, aspect ratio, roundness, compactness, and solidity using ImageJ, as well as flow cytometry and immunofluorescence to measure the fraction of FAP^+PDPN^+ CAFs in each condition, were used to unravel the heterogeneity of CAFs in response to stiffness. Finally, PCR was used to examine the relative mRNA expression of relevant CAF genes.

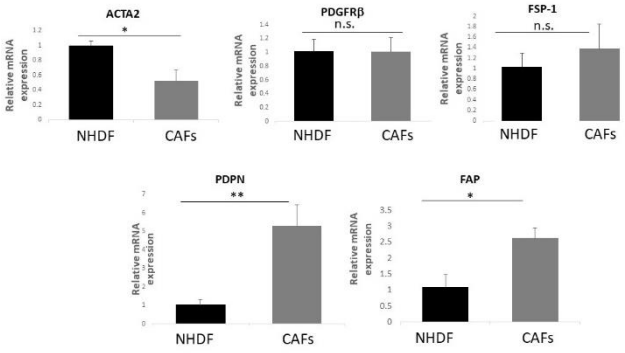


Fig.1 Relative gene expression of CAF markers (n=3). Conditioning NHDF with MDA-MB-231 media for 3 days upregulated the relative mRNA expression of two CAF markers: FAP and PDPN.

3. 연구 결과

As mentioned in the method section, NHDFs were cultured on TCPs and conditioned in MDA-MBA-231 media for 3 days, which generated a heterogenous population of CAFs mainly marked by the upregulation of FAP and PDPN, supporting previous studies (Fig 1). CAFs were collected and reseeded on plastic and PA gels of different stiffness. The polyacrylamide hydrogel was coated with collagen I to resemble the compliant ECM better. We used 2kPa, 16 kPa, and 40 kPa hydrogels to resemble the pathophysiological conditions of TNBC. The quantitative analysis of the morphological images of CAFs showed the heterogenous range of cell area across the different conditions except for 2 kPa, which was not different from the control group (Fig 2). The high aspect ratio and roundness across the groups emphasized the spindle-shaped morphology of CAFs. Despite having a large aspect ratio, there was significant heterogeneity between the 2 kPa and 16 kPa groups compared to the control. There was no difference in the compactness of the cells in all the conditions. This indicates that an integrated response to stiffness governs CAFs heterogeneity. Although, further analysis should be done to determine the heterogeneity closeness between the groups. Unexpectedly, the different stiffness conditions regulated FAP at the protein level (Fig 3). However, there was a slight shift in PDPN expression for 2 kPa and 16 kPa representing downregulation at the protein level. Since FAP is a marker of fibroblast activation, CAFs retained their persistence despite varying stiffness. Flow cytometric analysis at the single cell level demonstrates shifts in the distribution of the $FAP^{+}PDPN^{+}$ CAFs between all the stiffness ranges. Taken together, this preliminary data concludes that stiffness influences CAFs phenotypic heterogeneity. Furthermore, investigating the function of these subsets and their distinctive molecular properties would be of great importance in finding cancer-targeted therapies.

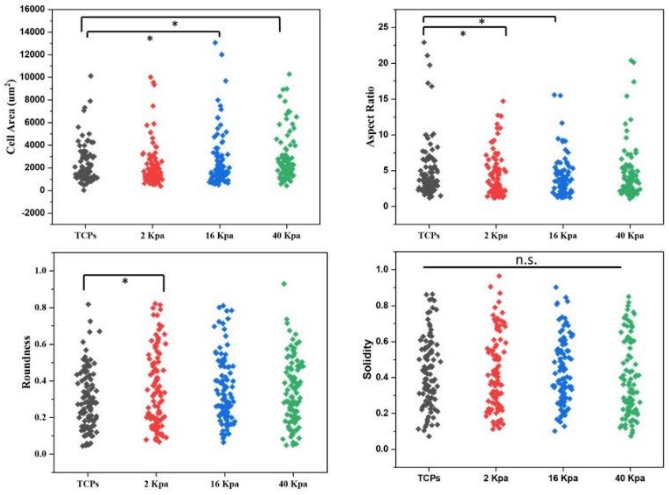


Fig.2 Morphological analysis of CAFs on different PA gel stiffness (n=3).
CAFs cultured on TCPS, 2 kPa, 16 kPa and 40 kPa for 2 days displayed a degree of heterogeneity in terms of the cell area, roundness and aspect ratio. Solidity measurements didn't show any significance between the conditions.

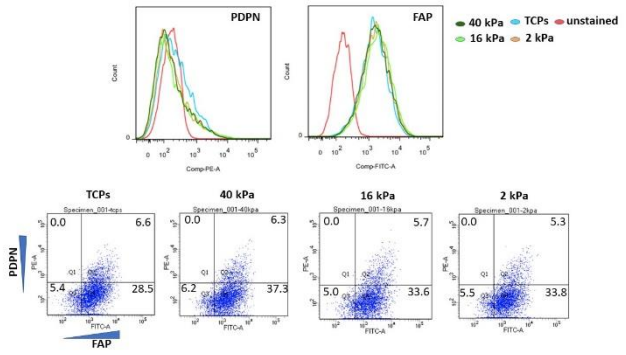


Fig.3 Flow cytometric analysis of the heterogeneity of CAFs in response to different stiffness (n=1).
Representative flow cytometric analysis (up) of PDPN and FAP expression in CAFs cultured on TCPs, 40 kPa, 16 kPa and 2 kPa for 2 days. Flow cytometric analysis at the single cell level (bottom panel) shows the full spectrum of FAP and PDPN expression distribution across the different conditions.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by Ministry of Education, Science and Technology (NRF – N01230410)

5.참고 문헌

[1] Avery, Diana et al. "Extracellular matrix directs phenotypic heterogeneity of activated fibroblasts." Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology vol. 67 (2018): 90-106. doi:10.1016/j.matbio.2017.12.003

[2] Friedman, G., Levi-Galibov, O., David, E. et al. Cancer-associated fibroblast compositions change with breast cancer progression linking the ratio of $S100A4^{+}$ and $PDPN^{+}$ CAFs to clinical outcome. Nat Cancer **1**, 692–708 (2020). https://doi.org/10.1038/s43018-020-0082-y

P-204

유한요소 해석을 이용한 형상변수에 따른 Hook Plate 응력 비교

지영수[1], 전형주[1], 김종호[2], 태기식[1,*]

[1]건양대학교 의료공과대학 의공학과, [2]가톨릭대학교 여의도성모병원 정형외과

Comparison of Hook Plate Stresses Based on Geometry Variables Using Finite Element Analysis (FEA)

Young Su Ji[1], Hyeong Ju Jun[1], Jong Ho Kim[2] and Ki Sik Tae[1]

[1]Dept of Biomedical Engineering, Konyang University,

[2]Dept of Orthopedic Surgery, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

[*]tae@konyang.ac.kr

Abstract

The acromioclavicular joint is one of the joints at high risk for dislocation and fracture and is usually fixed using a hook plate. After making an incision in the clavicle for surgery, the hook of the plate is inserted just below the acromion and the main body of the plate is attached to the clavicle and fixed with screws. At this time, there is no standard for the length or angle of the plate, and problems such as pain and reoperation due to acromial fracture in operated patients have been continuously raised. In this study, different geometries of the optimized plate for clavicle fixation were analyzed through finite element analysis (FEA). This FEA study constructed a 36 model of clavicle hook plates at different hook depths (12mm, 15mm, and 18mm), hook lengths (15mm, 17mm, and 19mm), and hook angles (90°, 95°, 100°, and 105°). This study investigated of the clavicle and hook plate. The stress generated at the clavicle was lowest when the geometry of the plate was depth: 15 mm, length: 15 mm, and angle: 95 degrees. A clavicle hook plate with different geometry variables may induce different biomechanical behaviors in the clavicle and plate. Orthopedic surgeons must select a suitable clavicle hook plate based on the anatomical structure of each patient.

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.

미세한 움직임이 나타나며, 이는 운동학적으로 중요하고 견갑골과 가슴사이의 가동성과 적합성을 최적화를 시켜주는 역할이며 견봉쇄골을 안정화를 시켜주는 인대 들은 견봉쇄골인대, 오구쇄골인대 등이 있다. 어깨 관절 질환 중에서도 탈구 및 골절 발병률이 높은 관절 중 하나이며, 대부분의 외상은 내전된 어깨 견봉에 직접적인 힘이 가해지는 접촉 스포츠 중에 발생한다. 또는 뻗은 팔에 대한 낙상으로 인한 충격으로 야기한다. 탈구로 인하여 손상이 되는 인대에는 견봉쇄골인대, 오구쇄골인대 뿐만 아니라 이 인대를 지지해주는 삼각근과 승모근까지 부상 정도에 따라 조합되어 발생한다.

빗장뼈에 흔히 발생되는 골절 종류 중 빗장뼈 외측 끝의 골절은 전체 쇄골 골절의 15%를 차지하며 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 남아있고 대부분의 견봉쇄골 관절 탈구는 어깨에 대한 직접적인 고에너지의 충격이 가해진 결과이며, 교통사고뿐만 아니라 다양한 스포츠에서 자주 발생하며 특히, 축구, 럭비, 농구는 시합 도중 태클이나 점프로 인한 잘못된 착지로 인해 견봉쇄골의 부상의 위험이 더 높다.

견봉 쇄골(AC) 탈구 및 쇄골 원위부 골절을 치료하기 위해 쇄골 후크 플레이트(Clavicle Hook plate)를 사용하는 것은 간단하고 효과적인 방법으로 알려져 있으나 견봉하 골융해, 회전근계 충돌, 회전근계 파열 및 임플란트 주위 골절 등과 같은 합병증은 여전히 존재한다. 수술 중 쇄골 후크 플레이트의 적절한 형상은 환자의 어깨관절의 해부학적 구조에 따라 선택되어야 하며 수술 전 환자의 해부학적 구조를 형상과 함께 평가하여야 한다 [1, 2].

쇄골 후크 플레이트의 수술 후 합병증에 대한 많은 연구가 있지만 이러한 플레이트의 기하학적인 형상의 영향이나 기계적인 분석의 연구는 플레이트 종류나 재질, 삽입위치, 길이, 깊이, 각도에 대해서 단독적으로 진행되었고, 각 형상 치수에 따란 복합적인 영향에 관해서는 객관적으로 증명한 바는 없다. 이러한 다양한 형상의 차이, 의사가 임상에 대한 객관적 사실없이 수술을 진행하기에 플레이트가 수술 이후 후크가 걸리는 견봉에 새로운 골절이 발생하거나 내측 쇄골에 재골절이 발생되는 부작용이 야기된다. 따라서 본 연구에서는 Shaft 4 hole Long Plate에 대해 Plate Hook의 높이, 길이, 각도에 따른 다양한 변수에 따른 생체역학 분석하여 쇄골, 플레이트에 가해지는 하중을 유한요소법으로 해석을 이용해 형상 변수에 따른 응력 값을 비교하고 자 하였다.

2.연구 방법

견봉쇄골과 해부학적으로 구성된 쇄골뼈를 3차원 MIMICS (Materialise Interactive Medical Image Control System 21.0) Software를 사용하여 유한요소 모델을 구현하였다. 추출된 해부학적 3차원 모델은 C대 정형외과로부터 CT(Computed Tomography) 이미지를 제공받아 제작되었다.

유한요소해석 시 사용한 훅 플레이트(Hook Plate)는 3.5mm Shaft 4 hole Long Hook Plate를 사용하였으며 쇄골 후크 플레이트와 10개의 Locking screw를 얻기 위해 3차원 모델링 프로그램인 SolidWorks 2020 (Dassault Systems

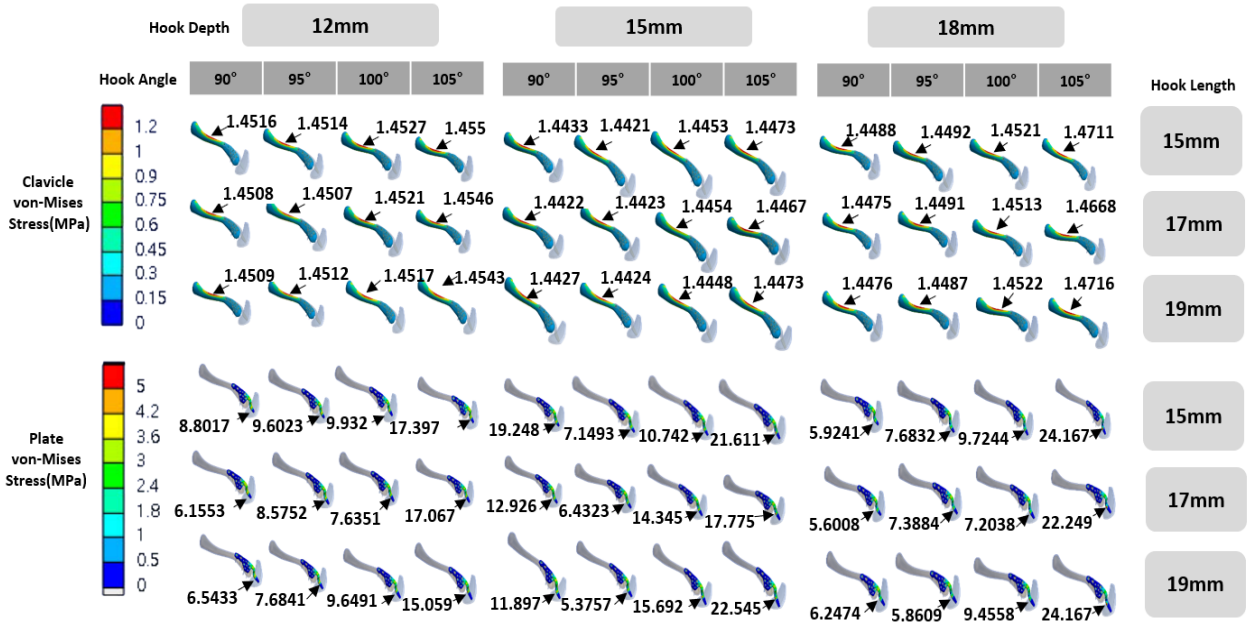


그림 2. 36개 변수에 따른 Clavicle과 Hook plate의 응력 분포

SolidWorks Corp., Waltham, MA, USA)를 사용하였으며 응력 값과 응력 분포를 분석하기 위해 ANSYS 2022 R2 (ANSYS, INC., Canonsburg, PA)사용하였다.
본 연구에 사용한 변수는 3가지 Hook의 깊이(12mm, 15mm, 18mm), 3가지 Hook의 길이(15mm, 17mm, 19mm)와 4가지 Hook의 각도변수(90°, 95°, 100°, 105°)를 모델로 사용하였다. 따라서 쇄골과 플레이트의 응력으로 각각 36개의 결과값이 도출될 수 있도록 하였다. 본 연구에서 표와 같이 재료 물성이 아래의 표 1과 같이 설정하였다.

표 1. 각 부위 재료 특성

해면골	Young's Modulus	1,000MPa
	Poisson's Ratio	0.3
피질골	Young's Modulus	17,000MPa
	Poisson's Ratio	0.3
Shaft 4hole Long Hook Plate	Young's Modulus	200,000 MPa
	Poisson's Ratio	0.3
Screw	Young's Modulus	118,000 MPa
	Poisson's Ratio	0.3

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 사용하였고 나사(screw)의 경우에는 티타늄을 사용하였다.

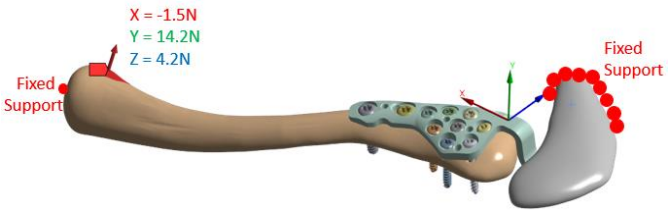


그림 1. 하중 조건 및 경계조건

뼈는 해면골과 피질골로 나누어 각각 다르게 물성치를 적용해주었다. 따라서 다양한 형상의 플레이트 모델에 따른 변화를 확인하기 위해 유한요소 메쉬 모델을 사용하였다.
그리고 하중조건은 흉쇄유돌근이 쇄골에 부착된 부위를 위로 당기는 힘(X축: -1.5N, Y축: 14.2N,, Z축: -4.2N)으로 설정하였으며, 경계조건은 쇄골과 견봉 하하단이 고정되고 단일점 고정을 사용하여 고정하여 힘이 가해지면 쇄골의 움직임이 가능하도록 하였다 (그림 1). 이 연구의 시뮬레이션을 위해 모든 모델에서 0.5mm 크기의 메쉬가 사용되었다.

3. 연구 결과

이 연구에서는 유한요소해석을 위해 서로 다른 길이, 깊이, 각도 변수로 총 36개의 형상변수를 사용했다. 본 연구에서는 쇄골, 플레이트의 특정지점(그림 2의 화살표가 가리키는 지점)에서의 von Mises 응력을 지표로 사용했다. 결과는 깊이 15mm, 길이 15mm, 각도 95°인 형상에서 가장 작은 응력 값이 나타났다 (그림 2).
결론적으로, 이 연구에서는 쇄골 후크 플레이트의 다양한 형상 변수가 쇄골과 플레이트에 미치는 영향을 관찰하기 위해 유한요소법을 사용하였다. 다양한 후크 변수를 결정하기 위해 정형외과 의사는 쇄골 플레이트의 다양한 후크 형상변수에서 쇄골과 플레이트의 생체역학적 거동을 기반으로 적절한 플레이트를 선택해야 할 것으로 판단된다.

4. 참고 문헌

[1] 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
[2] C.H. Lee, C.M. Shin, K.C. Huang, K.H. Chen, L.K. Hung, K.C. Su "Biomechanical Analysis of Implanted Clavicle Hook Plates With Different Implant Depths and Materials in the Acromioclavicular Joint: A Finite Element Analysis Study" Inernational Orthopaedics, 2016

P-205

동적 보행에서의 뇌신경 신호 기반 동작 분류 딥러닝 모델 개발

장윤성[1], 이서현[1], 이현주[2], 태기식*[,1]

[1]건양대학교 의공학과, [2]건양대학교 물리치료학과

Development of Deep Learning Model for Behavior Classification Based on EEG in Dynamic Walking Environments

Yoonsung Jang[1], Seohyun Lee[1], Hyunju Lee[2], Kisik Tae[1, *]

[1]Dept. of Biomedical Engineering, Konyang University, [2]Dept. of Physical Therapy, Konyang University, Korea

tae@konyang.ac.kr

Abstract

Brain-Computer Interface (BCI) is a technology that analyzes EEG signals to recognize an individual's intention or state and control a computer or machine and can be used in various fields. However, most of the research on BCI is on motor imagery, and the research on active movement is concentrated on upper limb movement, and in the case of lower limb movement, most of the research is on static state or single movement. Therefore, in this research, we conducted a study to develop a deep learning model for classifying walking behavior (1: walking, 2: Upstairs, 3: Downstairs) based on EEG signals in a dynamic environment to verify the possibility of classifying EEG signals in a dynamic state. For the experiment, we developed a model that combines CNN (Convolutional neural network) and BiLSTM (Bidirectional Long Short-Term Memory). As a result, we obtained an average recognition performance of 89.15%, with an average accuracy of 94.34% for walking, 83.41% for upstairs, and 89.72% for downstairs for each action.

1. 연구 배경

뇌-컴퓨터 인터페이스(Brain-Computer Interface, BCI)은 뇌신경 신호를 분석하여 개인의 의도나 상태를 인식해 컴퓨터나 기계를 제어하는 기술로 다양한 분야에 활용 가능한 기술이다. 하지만 BCI는 상상동작(motor imagery)에 따른 뇌파 연구가 대부분이며 실제 운동(active movement)시의 뇌파 연구는 상지 운동에 집중되어 있다. 하지운동의 경우에도 정적 상태나 단일 동작에서의 연구가 대부분이고, 보행(gait)과 같은 동적동작에서의 동작 인식에 대한 연구는 거의 진행되지 않았다.

따라서 본 연구에서는 동적 환경에서의 뇌신경 신호 기반 보행 동작(1: 걷기, 2: 계단 오르기, 3: 계단 내려오기) 분류 딥러닝 모델 개발 연구를 진행하여 동적 보행 상태에서의 뇌신경신호 분류 가능성을 검증하고자 하였다.

보행의도 인식을 위해 건강한 20대 남녀 피험자를 모집하여 걷기, 계단 오르기, 계단 내려오기의 총 3가지 동작의 데이터를 한 피험자 당 10회씩 수집하였다. 초당 500 Hz 샘플링 주파수로 측정하였으며, 뇌파 신호를 고속 푸리에 변환(Fast Fourier Transform, FFT)적용 후 band-pass-filter를 통해 beta파(14Hz~30Hz)를 추출하여 전처리하였다.

연속적인 시계열 데이터 분류를 위해 CNN(Convolutional Neural Network)과 BiLSTM(Bidirectional Long Short-Term Memory)을 결합한 분류 모델을 개발하였다. 데이터는 8:2로 각각 train, test, 데이터로 나누고, 모델의 일반화 성능 향상을 위해 Cross validation 기법을 통해 검증하였다.

2.연구 방법

19채널(F7, Fp1, Fp2, F8, F3, Fz, C3, Cz, P8, P7, Pz, P4, T3, P3, O1, O2, C4, T4) 헤드셋형 뇌파 기기(Q20r, CGX Ltd., USA)를 사용하여 건강한 20대 오른손잡이 피험자 6명(남자 3명, 여자 3명)에게 각각 10차의 데이터를 수집하였다. 실험 과정에서 1.5초 마다 청각자극을 주어 1.5초 안에 한 동작이 들어가도록 하였고 초당 500Hz의 샘플링 주파수로 측정하였다. 장소의 한계로 인해 걷기는 40초, 계단 오르기와 계단 내려오기는 25초 동안 데이터를 수집하였다 (그림 1).



(a) (b)

그림 1. (a) gait data measuring process, (b) Stair gait data measuring process

수집된 데이터는 FFT 적용 후 Band pass filter를 통해 운동 피질 활동이 가장 뚜렷하게 나타나는 것으로 확인된beta(14Hz-30Hz) 대역을 추출하였다[1]. 뇌파 데이터의 피험자 간 개인차를 보완하기 위해 상대분석을 통해 각 채널마다 평균에서 크게 벗어나지 않는 피험자들을 선별하고, 하나의 데이터에서 9초씩 다수의 데이터를 추출해 사용하였다.

Robust Scaler를 사용하여 데이터를 정규화하였고, 시계열 데이터에서 일정한 크기(window size)에 따라 연속된 일부 데이터를 추출하는 방법인 슬라이딩 윈도우(sliding window) 기법을 적용하였다. 한 동작 당 1.5초의 데이터를 초당 500Hz 주파수로 측정하였으므로, window size를 750로

설정하였고, 간격(window stride)은 75으로 설정하였다. 이를 통해 총 19,773개의 데이터를 획득하여 학습에 사용하였다.

본 연구에서 사용한 인공지능 신경망 모델은 이미지 인식 및 분류에 최적화된 합성곱 연산(Convolution)을 이용하는 CNN과 시계열 데이터인 뇌파 신호 분류를 위해 셀 상태(cell state)를 통해 패턴을 보존하고, 은닉 상태(hidden state)를 통해 새로운 정보를 생성하여 장기적인 시계열 데이터를 효과적으로 분류하는 LSTM에 정보를 역방향으로 전달하는 히든 레이어를 추가해 정보를 보다 유연하게 처리하는 BiLSTM을 결합한 CNN- BiLSTM모델을 사용하였다. Convolution layer kernel size는 3으로 설정하고, 입력 데이터에서 가장 강한 특징만 추출하는MaxPooling2D layer를 사용하였다. 활성화 함수(activation fucntion)는 음수가 포함된 출력 범위를 위해 'tanh'로 하였다. 모델이 학습(Train) 데이터에 과도하게 치우치는 과적합(Overfitting) 현상을 방지하기 위해 Dropout Layer를 추가하였으며, 출력계층은softmax 함수를 사용해 classification하였다

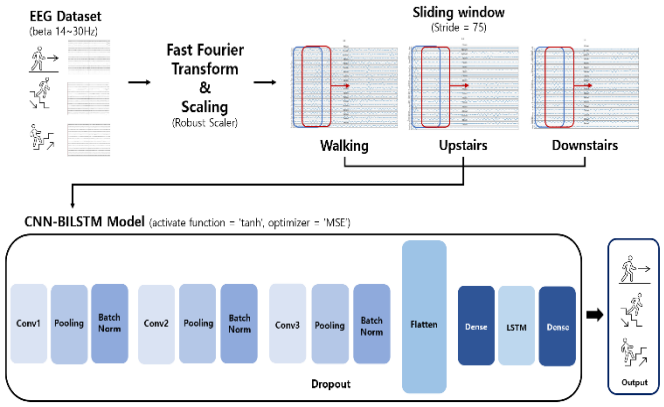


그림 1. 시스템 구조도

3. 연구 결과

Train 데이터 셋, test 데이터 셋은 각 전체 데이터의 8:2로 사용하였다. 검증은 Train 데이터를 K개의 fold로 나눠 한개의 fold를 다시 K개로 나눈 뒤 K-1개는 Train 데이터, 그 이외의 것은 validation 데이터로 사용하여 이를 K번 반복해 모델을 학습하고 검증하는 교차 검증(cross validation)을 사용하였다(K=5). 실험 결과는 각 회 마다 100번(epoch) 반복하여 학습시켰고, 3회 시행하여 평균을 도출하였다. 연구 결과 최종적으로 평균 89.15%의 인식 성능을 도출하였으며, 각 동작마다 걷기 94.34%, 계단 오르기 83.41%, 계단 내려오기 89.72%의 평균 정확도를 도출하였다(표 1).

표 1. Experimental Results

	1 차	2 차	3 차	Average accuracy
Walking	94.55	95.05	93.44	94.34
Upstair	79.75	85.06	85.43	83.41
Downstair	90.71	88.92	89.54	89.72
Total average Accuracy	88.33	89.67	89.87	89.15

그림 3. 는 2차 시도의 분류 결과를 혼돈 행렬(Confusion Matrix)을 통해 정리한 결과이다. 그림 4. 에서 보행(걷기, 계단 오르기, 계단 내려오기) 동작 중 걷기는 95.05%로 가장 높은 분류 정확도를 얻었다. 걷기의 분류 오류는 계단 오르기 4%, 계단 내려오기 0%의 오류를 보였다.

계단 오르기는 85.06%로 가장 낮은 분류 정확도를 도출했다. 계단 오르기의 분류 오류는 걷기 2%, 계단 내려오기 12%의 오류를 보였다.

계단 내려오기는 88%의 분류 정확도를 얻었다. 계단 내려오기의 분류 오류는 걷기 3%, 계단 오르기 7%의 오류를 보였다.

종합적으로 계단 내려오기와 걷기의 동작은 높은 분류 정확도를 보였다. 보행 동작 분류에 있어서 계단 오르기를 계단 내려오기로 잘못 분류한 경우가 가장 많았다. 그에 반해 걷기와 계단 오르기 간의 분류 오류는 0%로 가장 작은 분류 오류를 보였다.

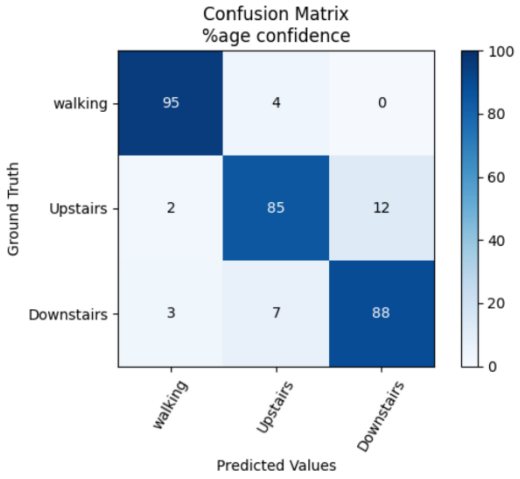


그림 3. 2차 시도 Confusion Matrix

본 연구를 통해 상상동작이 아닌 실제 뇌파 동작 인식에서도 보행 패턴이 분류될 수 있음을 시사한다. 이를 통해 보행 보조 및 재활 분야에서의 실제 운동 뇌파의 적용 가능성을 확인할 수 있었으며, 인식된 보행 동작에 맞는 보조 역할을 수행해 환자의 보행 안정성을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

4.참고 문헌

[1] Asanza, V., Peláez, E., Loayza, F., Lorente-Leyva, L. L., & Peluffo-Ordóñez, D. H., "Identification of lower-limb motor tasks via brain–computer interfaces: A topical overview." Sensors, 22(5), 2028, 2022

P-206

제2형 당뇨병 쥐의 대퇴골과 경골에 대한 미세구조 및 기계적인 물성 변화

김정실*

경북대학교 생물산업기계공학전공

Changes in the Microstructure and Mechanical Properties of Femur and Tibia in Type 2 Diabetic Mice

Jungsil Kim*

Major in Bio-Industrial Machinery Engineering, Kyungpook University, Korea

*jungsil.kim@knu.ac.kr

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major public health problem characterized by high levels of glucose in the blood, usually leading to metabolic disorders. It is associated with an increased risk to other organs such as the kidneys, heart, eye, and bones. The aim of this study is to better understand the bone remodeling caused by T2DM in terms of bone strength and microstructure. To this end, femur and tibia from leptin receptor deficient (db/db) mice were used. After confirming high glucose levels in the db/db mice at week 13, the bones were first scanned by micro-CT to examine the microstructure. Trabecular bone was assessed at the femoral neck, distal femoral metaphysis, and proximal tibial metaphysis. Cortical bone was also assessed at the femoral and tibial midshafts. 3D image analysis calculates bone volume fraction (bone volume/tissue volume), trabecular thickness, trabecular number, and trabecular separation are calculated. In addition, cortical area fraction (cortical area/tissue area) and cortical thickness are calculated from the 2D images. After scanning, 3-point bending tests were performed to determine mechanical properties. Elastic modulus and fracture strength were estimated from the applied load and displacement. In results, it is noted that the trabecular bone of the femoral head and metaphysis was reduced in db/db mice compared to the control. This study elucidates that bone remodeling occurs in the T2D mouse model. The weaker bone strength and less dense structures caused by the T2D could lead to osteoporosis.

1. 연구 배경

전세계적으로 가장 빠르게 발병률과 유병률이 증가하는 만성대사증후군의 하나인 당뇨병은 포도당 조절 장애를 동반하는 질환이다. 국제 당뇨병 연맹 당뇨병 지도집에 따르면 2021년 전 세계적으로 20~79세 성인 5억 3,700만 명이 당뇨병을 앓고 있으며, 2045년에는 7억 8,300만 명으로 증가할 것으로 예상된다[1].

당뇨병은 대부분 제1형과 제2형으로 구분되는데, 제2형 당뇨병은 고혈당증, 인슐린 저항성 및 상대적 인슐린 결핍 등의 증상이 나타난다. 증상이 악화되면, 신장, 심장, 눈, 뼈와 같은 다른 장기에 다양한 형태의 단기 및 장기 합병증에 취약해진다.

따라서, 본 연구는 제2형 당뇨병으로 인한 뼈의 리모델링에 대한 이해를 넓히고자, 렙틴 수용체 결핍마우스 모델(db/db)의 대퇴골과 경골을 이용하여 소주골과 피질골에 부분에 대한 미세구조를 조사하고, 뼈의 기계적인 물성 등 역학적인 변화를 조사하고자 한다.

2.연구 방법

일본의 SLC로부터 수입한 5주령 된 C57BLKS/J-db/db 수컷 마우스가 실험에 이용되었다. 2주간 사육환경에 적응시킨 뒤 난괴법에 따라 당뇨대조군(Control), 무처치군과 처치군으로 각각 6마리씩 배치하여 6주간 사육하였다. 처치군의 경우 샘플채취 전 6주간의 사육기간동안 대표적인 당뇨질환치료제인 메트포민을 0.5% 섞어서 조제한 특수사료를 급여하였고, 대조군과 무처치군은 일반사료를 급여하였다. 주별 혈당은 매주 6시간 절식 후 꼬리 채혈을 통하여 혈당측정기(G-doctor, Allmedicus)로 측정하였으며, 내당능 검사(glucose tolerance test)는 실험 6주째에 6시간 절식 후 체중 1 kg당 포도당 용액 1 g을 경구투여한 후 0, 30, 60, 120분에 각각 혈당을 측정하였다.

다리뼈 샘플 채취를 위해서 마우스는 CO_2 가스로 안락사하고, 대퇴골과 경골 부위를 해부한 다음, 주변 조직을 제거한 후 실험에 사용하였다. 미세구조 촬영은 SkyScan 1272 micro-CT 이미지 시스템(Bruker, Billerica, MA, USA)을 이용하였다. CTAn을 이용한 영상분석에서 대퇴골 경부, 원위 대퇴골 중격, 근위 경골 중격에서 소주골을 평가하였고, 대퇴골과 경골의 중격에서 피질골을 평가하였다(그림 2). 3D 이미지 분석을 통해 골 용적 비율(골 용적/조직 용적), 골질 두께, 골질 수, 골질 분리를 각각 계산하였다. 또한 2D 이미지에서 피질 면적 비율(피질 면적/조직 면적)과 피질 두께를 계산하였다.

Micro-CT 스캔 후, 뼈의 물성을 평가하기 위해서 식품분석기(TA-XT Plus, Texture Technologies Corp., USA)를

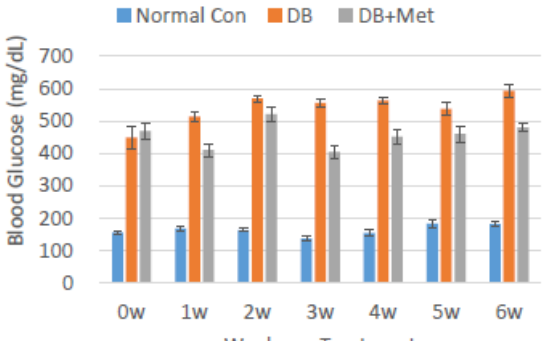


그림 1. 전체 처치기간(6주)동안 측정한 주별 혈당의 변화

이용하여 3점 굽힘시험을 수행하였다. 뼈가 파괴될 때까지 누르면서 이동거리와 누르는 힘을 측정하였다.

3. 연구 결과

제2형 당뇨병의 특징은 인슐린 저항성과 인슐린 생산 감소로 인하여 결국 췌장 베타세포 기능 부전으로 인한 인슐린 무감각이 나타나는데, 본 연구에서 사용한 동물모델에서 제2형 당뇨병 유발 유무를 검증하기 위해서 주별 혈당을 측정하였다. 그림 1과 같이 7주령부터 13주령 사이에서 대조군의 혈당은 정상적으로 나타났으나, db/db 마우스의 경우 처치가 시작되는 7주째 이미 높은 혈당을 보였으며, 메트포민을 처치한 기간(7~13주)동안 대조군에 비해 3~4배 높은 값을 보였다. 무처치 db/db 마우스(무처치군)의 혈당 값은 서서히 증가하는데, 메트포민을 처치한 db/db 마우스(처치군)의 경우에는 처치 초기 혈당값을 유지하기 때문에 처치기간이 길어지면 무처치군과의 차이가 커진다는 것을 확인하였다. 따라서 무처치군의 혈당이 증가할 때 메트포민은 혈당 값의 증가를 막아주므로 효과적이라고 볼 수 있지만, 혈당 값을 낮추어주지는 못한다.

대퇴골과 경골의 소주골과 피질골의 미세구조를 관찰하기 위해서 그림 2와 같이 성장판 주변과 중간 축 부위 등 6곳에 대한 각각의 micro-CT 이미지를 비교·분석하였다.

분석결과 그림 3과 같이 소주골의 위치에 따른 차이 및 메트포민 처치 유무에 따른 변화의 차이를 확인할 수 있었다. 대퇴골 경부에서 소주골의 두께, 소주골 수, 골 용적비율의 차이가 대조군과 무처치군에서 뚜렷하게 나타났다. 하지만 처치군의 경우 소주골과 피지골 모두에서 무처치군과 비교할 때 큰 차이를 보이지 않았다.

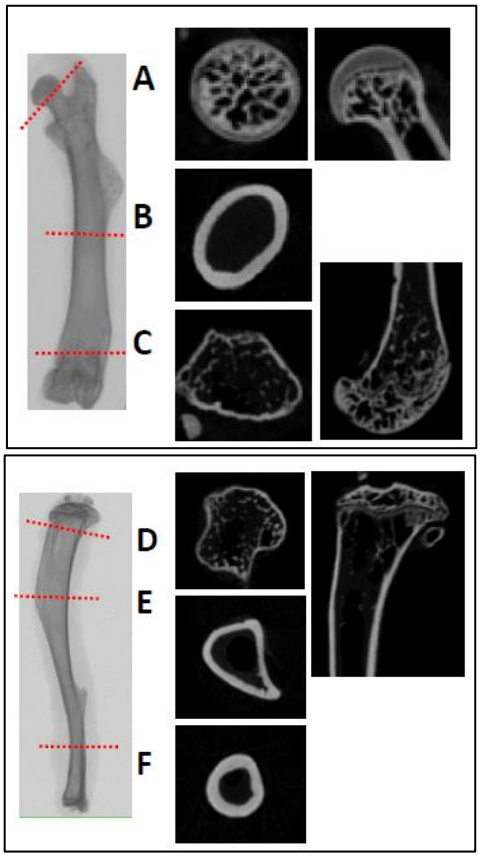


그림 2. Micro-CT를 이용하여 촬영한 대퇴골(위, 왼쪽)과 경골(아래, 왼쪽)의 이미지. 소주골 부위(A, C, D)와 피질골 부위(B, E, F) 각각의 단면 이미지(우측)

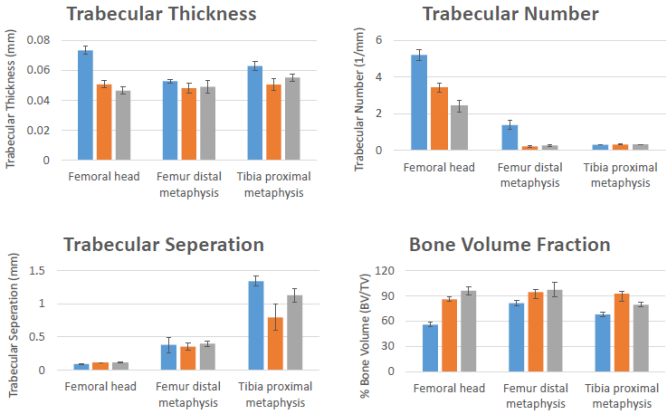


그림 3. Micro-CT를 이용하여 촬영한 대퇴골(위, 왼쪽)과 경골(아래, 왼쪽)의 이미지. 소주골 부위(A, C, D)와 피질골 부위(B, E, F) 각각의 단면 이미지(우측)

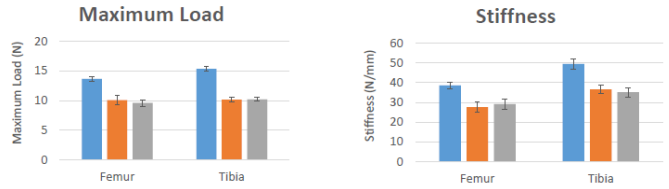


그림 4. 3점굽힘시험에서 최대힘(왼쪽)과 경직도(오른쪽)의 비교

기계역학적인 특성을 조사하기 위해 수행한 3점 굽힘시험에서 굽힘의 정도를 나타내는 수직이동거리와 샘플을 누르는 힘의 관계는 선형적인 구간과 비선형적인 구간이 혼재되어 있다. 굽힘시험은 재료가 파단이 일어날 때까지 샘플을 누르는 힘이 증가하므로, 파단될 때 최대힘이 발생되고 이는 재료에 따라 달라지는 특성이다. 이러한 최대힘은 그림 4(왼쪽)에서 보여준다. 파단이 일어나기 전에 힘과 거리가 비례하는 구간에서 샘플이 굽어진 정도를 나타내는 수직길이에 대한 굽힘에 필요한 힘의 크기를 나타내는 경직도를 구할 수 있다. 변수 추정법을 적용하여 구한 경직도는 그림4(오른쪽)에서 보여준다. 당뇨모델인 db/db 마우스의 경우, 파단이 일어나기 위해 상대적으로 적은 힘이 필요하고, 경직도 또한 대조군에 비해서 적다는 것을 확인하였다. 메트포민을 처치한 경우에는 이러한 기계적인 특성에서 유의미한 차이가 발생되지 않았다.

본 연구는 db/db 마우스를 이용하여 당뇨병으로 인한 생리적인 변화와 더불어 합병증의 일환으로 뼈에서 리모델링이 진행될 때, 뼈의 미세구조와 기계적인 물성의 변화를 확인하였다. 이러한 변화는 실제로 골다공증 또는 골감소증으로 발전될 수 있으므로, 뼈와 관련된 합병증을 예방하기 위한 치료방법 또는 치료제의 개발이 필요하다. 따라서 본 연구는 치료제 개발을 위한 기초자료로 활용될 수 있다. 본 연구에서 사용된 메트포민은 혈당증가를 억제하는데 효과적이지만, 혈당을 낮추거나 미세구조나 기계적인 물성의 변화에는 큰 영향을 미치지 않았다, 약물처치에 대한 추가적인 연구를 수행할 계획이다.

4.참고 문헌

[1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021.

P-207

추간체고정재의 효율적인 물리적 시뮬레이션 모델 개발을 위한 구조 해석 모델링 튜닝 파라미터에 관한 연구

고대환[1*], 김성민[1], 임홍석[1]
동국대학교 의료기기규제과학과[1]

A Study on the Structural Analysis Modeling Tuning Parameters for Developing an Efficient Physical Simulation Model of Spinal Internal Fixation System

DaeHwan Ko[1*], Sungmin Kin[1], HongSeok Lim[1]
Medical Device Regulatory Science, Dongguk University, Republic of Korea
[*]limit75@naver.com

Abstract

Spinal internal fixation system is currently used in many spinal disease surgeries as it can relieve pain while exercising smoothly. Therefore, Spinal internal fixation system must have physical and mechanical safety to withstand the various forces applied to the spine. Demonstrating this physical and mechanical safety through standardized testing is time-consuming and costly. To replace this test, study on the structural analysis model using finite element method is in progress. However, current models use a method of simplifying contact conditions to ensure shorter analysis times and convergence, which is an obstacle to actual behavior prediction. Here, we studied how to simplify contact conditions while predicting actual behavior by using tuning parameters for each contact condition.

1. 연구 배경

척추 질환은 추간판의 변성과 퇴행으로 인해 협착, 파열, 탈출 등으로 나타나며 환자에게 만성 신경증세를 일으킨다. 척추 질환의 기존 치료법으로 추간판을 제거하고 척추체를 고정하여 척추의 안정성을 유지하는 강성 고정방식이 시행되었다. 그러나 분절에 발생하는 부작용으로 인해 최근에는 척추의 운동성을 유지하며 통증을 경감시켜주는 반강성 고정방식으로 변화하였다. 추간체고정재는 이 시술에 사용되는 대표적인 척추용 임플란트로, 척추체에 스크류를 물리적으로 고정하여 추간판의 높이를 회복하고, 분절을 고정하여 운동 기능 회복 및 제어, 척추 만곡 회복, 안정성 유지 등 척추체의 기능 복구에 도움을 준다. 따라서 이 장치는 척추의 움직임에 의해 추체간 고정 구조물에 가해지는 다양한 물리력을 견뎌낼 수 있는 기계적, 물리적 강성이 요구된다.

이를 위해 인체 삽입형 임플란트는 물리적·기계적 성능 평가 규격을 적용한 시험을 통해 안전성을 확인한다. 추간체고정재의 성능을 평가하기 위해서는 정적 및 동적 압축, 인장, 비틀림, 침강, 압축전단 등의 시험을 진행하며, 각 모델 당 최소 5개 이상의 표본 시험을 해야 한다. 그 과정에서 많은 시간과 비용이 소요되므로 성능 시험을 대체하기 위해 유한요소법을 활용하여 안전성 및 성능을 검증하는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그러나 대부분의 기존 해석 모델 관련 연구는 골삽입 스크류와 추체 모사 블록 사이의 접촉 조건 또는 플레이트와 스크류 사이 접촉 조건 등을 단순화하여 실제 거동을 예측하는 데 한계가 있다.

따라서 기존 시험을 통해 평가하는 추간체고정재의 물리·기계적 성능 평가를 대체할 수 있는 시뮬레이션 해석 모델을 제안하고자 한다. 또한 실제 시험 결과와 유사한 경향을 나타낼 수 있는 스크류와 기기, 블록 사이 접촉부의 모델링 방법을 개발하려 한다. 새로 개발한 해석 모델 방법은 최종적으로 추간체고정재의 물리·기계적 성능 평가 시험을 대체함으로써 시간적, 비용적 부담을 줄이며 척추내고정술의 품질 향상에 기여할 것으로 기대된다.

2.연구 방법

2.1 plate model

본 연구에서는 각 추간체 고정재를 3D scanning을 통해 역설계한 모델을 사용하여 해석을 진행하였다. 먼저 기존의 bonded로 단순화 하였던 접촉 조건을 실제 거동과 비슷한 예측을 위해, 스크류에 조임토크에 의해 발생하는 힘을 분류하였다. 일반적인 플레이트 모델의 스크류 조임토크는 대략 50%가 나사산에 마찰로, 10%는 축력으로, 40%는 플레이트와 스크류 접촉면과의 마찰로 소모된다. 플레이트 모델에서는 스크류 이탈, 부러짐과 같이 스크류에서 어떠한 이벤트가 일어나는 경우가 희박하고, 대부분은 플레이트가 휘어지는 거동이 보여진다. 따라서 플레이트와 스크류 접촉면에서의 마찰에 의해 발생하는 전단 응력과 스크류 고정력으로 인한 축방향 힘을 구현하여 스크류의 접촉조건을 단순화하였다. 플레이트와 스크류 접촉면에서 응력이 발생하고 있는 상태로 시험이 진행되고 있는 것이므로, 해석 상에서도 스텝을 나누어 첫번째 스텝에서 응력을 발생시킨 이후 두번째 스텝에서 지그에 변위를 주어 해석을 진행하였다.

2.1.1 First step (plate model)

첫번째 스텝에서는 플레이트와 스크류 접촉면에서 발생하는 마찰력에 의한 전단응력과 축방향 힘에 의한 응력을 구현하고자 하였다. 플레이트와 스크류 접촉면은 마찰에 따른 전단 응력을 도출해야 하기 때문에 frictional 조건을 부여하였다. 스크류와 블록 간의 접촉조건은 미끄러짐은 허용하지만, gap을 허용하지 않는 no separation 조건을 부여하였다.

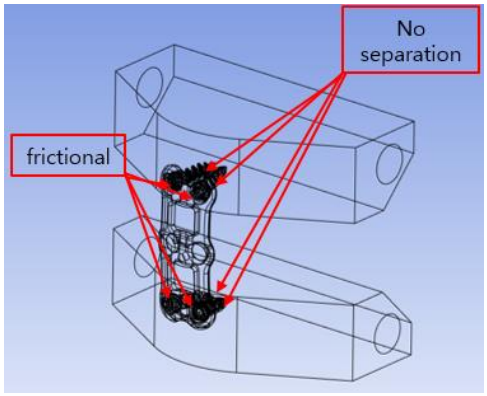


그림 1. 스크류 접촉 조건 설정

2.1.2 Second step (plate model)

두번째 스텝에서는 플레이트의 전단응력이 적용된 상태로 지그에 변위를 주어 플레이트에 가해지는 equivalent stress를 도출하였다. 지그의 변위는 플레이트의 곡률로 인해 최대 변위값인 22.56mm만큼으로 지정하였다.

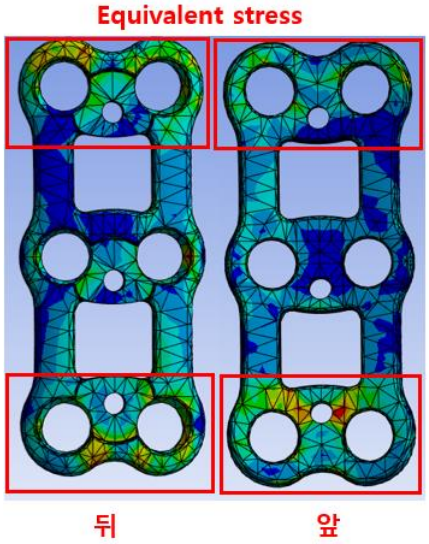


그림 2. 스크류 조임토크에 의한 응력이 적용된 플레이트

3. 연구 결과

스크류의 조임토크에 의한 마찰과 축 방향 힘에 의해 그림 2과 같이 플레이트에 응력이 발생하였다. 기존 모델링 방식처럼 조임토크에 의한 마찰을 고려하지 않았을 때인 그림 3을 보면, 변위에 의한 응력 분포가 플레이트 가운데 몰려 있는데 추후 스크류 조임토크에 의한 응력을 고려한다면 스크류 홀 주변의 응력 분포가 상당히 바뀔 것으로 판단된다. 이러한 결과를 생각한다면 스크류의 조임토크에 의한 응력을 고려하지 않는 것은 실제 거동과 많이 다른 해석 값을 도출할 것이라고 생각한다. 그렇기 때문에 본 연구에서 개발한 모델링 방법은 효용성이 있다고 판단할 수 있었다.

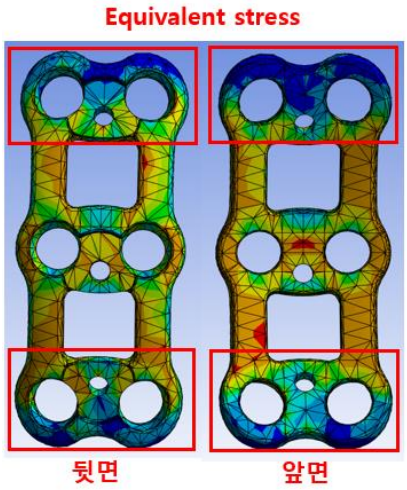


그림 3. 스크류 조임토크에 의한 응력을 고려하지 않은 모델

4. Acknowledgements

본 연구는 식품의약품안전처의 규제과학인재양성 사업(R&D)으로부터 지원받아 수행되었습니다. (22183규제학367)

5.참고 문헌

[1] Liujun Zhao, and Jianqing Chen. "Biomechanical analysis on of anterior transpedicular screw-fixation after two-level cervical corpectomy using finite element method" Clinical Biomechanics, Vol 60, p.76-82, 2018.

[2] Y. Duan, and H.H. Wang. "Finite element analysis of posterior cervical fixation." Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, Vol 101, p. 23-29, 2015

[3] PCB PIEZOTRONICS, "Threaded fastener design and analysis",http://www.pcb.com/contentstore/mktgcontent/whitepapers/md-0428-revnr-(threaded-fastener-design-and-analysis-white-paper).pdf, 2023. 4. 5

P-208

Pauwels Ⅲ형 대퇴 경부 골절에서 FNS와 CCS의 골절부 고정에 대한 안정성 비교

김연경[1], 김성민[1], 임홍석[2*]

동국대학교 의료기기규제과학과[1], 동국대학교 의료기기산업학과[1]

Comparison of Stability of FNS and CCS for Fracture Fixation in Pauwels Type III Femoral Neck Fractures

Yeon Kyoung Kim[1], Sung Min Kim[1], Hong Seok Lim[2]

Department of Medical Device Regulatory Science, Dongguk University, Korea[1]

Department of Medical Device and Healthcare, Dongguk University, Korea[2]

*limit75@naver.com

Abstract

The incidence of femoral neck fractures is quite high due to the characteristics of having high shear forces. The Pauwels classification, a classification method widely used clinically, classifies femoral neck fractures into three types according to the fracture angle. Screw internal fixation, such as CCS (Cannulated Cancellous Screws), an existing treatment method, increases the risk of complications such as internal fixation failure and nonunion due to high shear force in Pauwels type III. The Femoral Neck System (FNS) overcomes these limitations and has sufficient vertical stability. In this study, we compared and analyzed the stability of fracture fixation when FNS and CCS were inserted at a fracture angle of 50° corresponding to Pauwels type III through finite element analysis and predicted the structural stability of FNS and CCS from a biomechanical point of view.

1. 연구 배경

대퇴 경부 골절은 대퇴골두와 대퇴골을 이어주는 부분의 골절로, 근위 대퇴부의 만곡으로 인해 높은 전단력이 작용하여[3] 대퇴골 골절 비율의 절반을 차지할 정도로 빈도가 높다[1,2].

대퇴 경부 골절은 골절 양상에 따라 분류할 수 있는데, 임상적으로 많이 사용되는 Pauwles 분류법은 관상면의 골절선과 대퇴골두의 위쪽 가장자리의 각도를 기준으로 정의한다. 그림 1과 같이 골절 각도가 30° 이하일 경우는 Pauwels Ⅰ형, 30°에서 50°일 경우는 Pauwels Ⅱ형, 50°를 초과하는 경우는 Pauwels Ⅲ형으로 분류한다. Thuan wt al.[4]와 Protzman et la.[3]의 연구 결과에 따르면 골절 각도가 큰 Pauwels Ⅲ형으로 갈수록 골절면에 어긋나게 작용하는 전단력이 증가하여 안정성 확보가 어렵다.

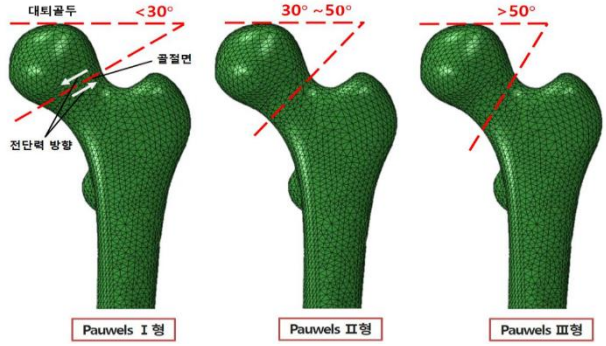


그림 1. 골절 각도에 따른 Pauwels 분류법과 전단력 방향

골절 각도가 크지 않은 Pauwels Ⅰ형과 Ⅱ형의 경우, 해부학적으로 정확하게 고정한다면 환자의 연령에 상관없이 비용 및 기능적 측면에서 기존 금속 내고정술이 가장 효과적이다. 금속 내고정술은 환자의 관절을 보존할 수 있지만 골절부의 단축, 대퇴 경부 단축으로 인한 통증 발생, 무혈성 괴사(AVN), 높은 전단력으로 인한 고정 실패, 불유합 등 합병증이 발생할 확률이 높아 재수술을 하는 경우가 많다[5].

최근 산업 사회가 발달하면서 Pauwels Ⅲ형에 해당하는 환자의 수가 증가하고 있기 때문에[6] Pauwels Ⅲ형 환자들에게도 충분한 수직 안정성을 가지면서 합병증의 위험을 줄이기 위한 수술법의 필요성이 증대되었다. 이에 기존 내고정술의 한계점을 보완하는 최소 침습 임플란트인 Femoral Neck System(DePuy Synthes, Switzerland)인 FNS가 새로운 방법으로 제안되고 있다.

여러 선행연구에서 대퇴 경부 골절의 고정을 위해 기존 내고정물인 CCS(Cannulated Cancellous Screws), DHS (Dynamic Hip Screw)의 사용을 비교했지만 아직 유한요소해석을 통해 FNS의 안정성을 비교한 연구는 부족한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 유한요소해석을 통해 Pauwels Ⅲ형에 해당하는 골절 각도 50°에서 FNS와 CCS를 삽입했을 때의 골절부 고정에 대한 안정성을 비교 분석한다. 임상적 지표에 따라 대퇴골에서 발생한 최대 변위, 내고정물에서 발생한 최대 변위, 최대 응력, 압축 변형률을 도출한다. 이를 통해 대퇴골에서의 불유합, 내고정물의 고정력 및 피로성능, 골절부와 내고정물 삽입 주변부에서의 파단 및 변형을 판단했고, 이러한 결과를 바탕으로 생체역학적 관점에서 FNS와 CCS의 구조적 안정성을 예측하였다.

2. 연구 방법

대퇴골 모델은 외상 및 병력이 없었던 정상 신체 조건을 가진 20대 초반 한국인 남성의 대퇴골을 사용하였다. 우측 다리를 컴퓨터 전산화 단층 촬영(CT) 영상으로부터 3차원 해부학적/기하학적 형상 정보를 도출하고, 이를 Mimics V15(Materialise, Leuven, Belgium)를 사용해 3차원 이미지로 재건하였다. Pauwels 분류법에 따라 대퇴골두의 중심을 통과하는 수평면을 설정하고, 대퇴골 경부에 수평선과의 각도가 50°를 이루는 직선을 그려 절단하였다.

FNS와 CCS의 CAD 모델은 SolidWorks 2020(Solidworks Crop., USA)를 사용해 만든 뒤 대퇴골 모델에 삽입하였다. FNS는 Johnson&Johnson Depuy Synthes사의 Femoral Neck System 상세 설명에 기재된 내용에 따라, CCS는 clinical

Synthes screw data와 선행연구에서 제시한 수치, 대퇴골 형상을 고려하여 모델링하였다. 이후 Hypermesh 2019(Altair Inc)를 사용해 설계한 모델에 메쉬를 적용하였다.

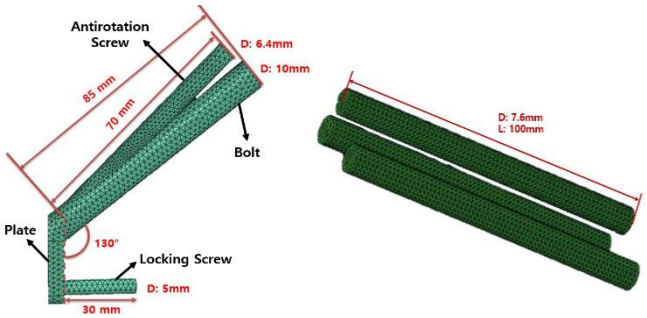


그림 2. FNS(좌)와 CCS(우)의 CAD 모델

대퇴골두에 가해지는 힘은 단순 수직 방향으로 가해지지 않기 때문에 국제 규격 ASTM F384와 선행 연구의 조건에 따라 그림 3과 같이 하중 방향을 설정했다. Lateral view에서는 Q각 11°를 기준으로 13° 기울어진 각도이고, 대퇴골의 두 중심을 기준으로 뒷부분에 하중 방향을 설정했다. AP view에서는 수직선을 기준으로 8° 기울어진 각도이고, 대퇴골두 뒷부분으로 하중 방향을 설정하였다. 하중의 크기는 기립 관절의 힘을 가하기 위해 피실험자 체중의 3배인 2,100N을 대퇴골 중심에 가하였다.

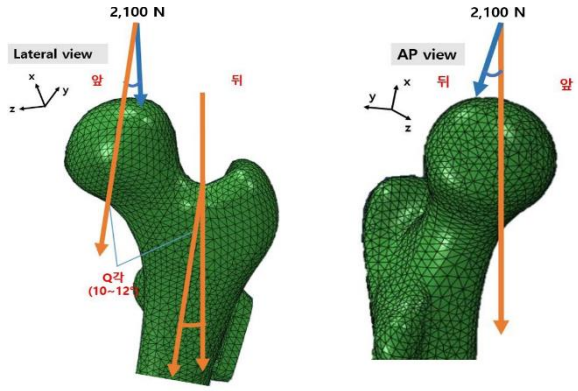


그림 3. Lateral/AP view에서의 하중 위치

Abaqus CAE(Dassault Systemes)를 통해 Pauwels Ⅲ형에서 가장 작은 골절 각도인 50°일 경우의 유한요소해석 결과를 도출하였으며 임상적 지표에 따라 값을 비교 분석했다.

3. 연구 결과

유한요소해석 결과는 그림 4,5와 같다. 대퇴골두에서 발생한 최대 변위 값, FNS와 CCS에서 발생한 최대 변위 값 및 최대 응력 값, 골절부의 최대 응력 값, 항복 응력 임계 값, 압축 변형률 값을 비교하였다.

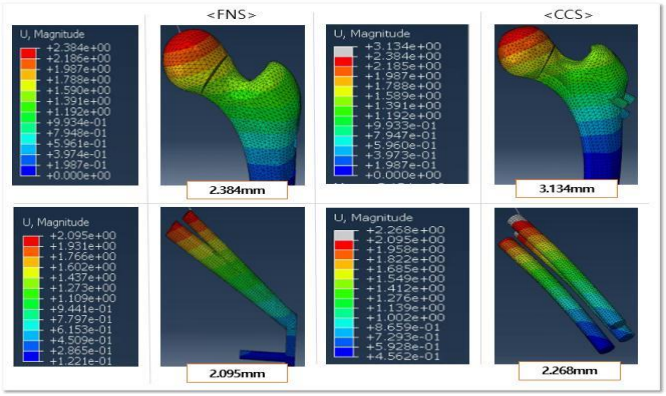


그림 4. 대퇴골, FNS 및 CCS에서의 최대 변위 분포

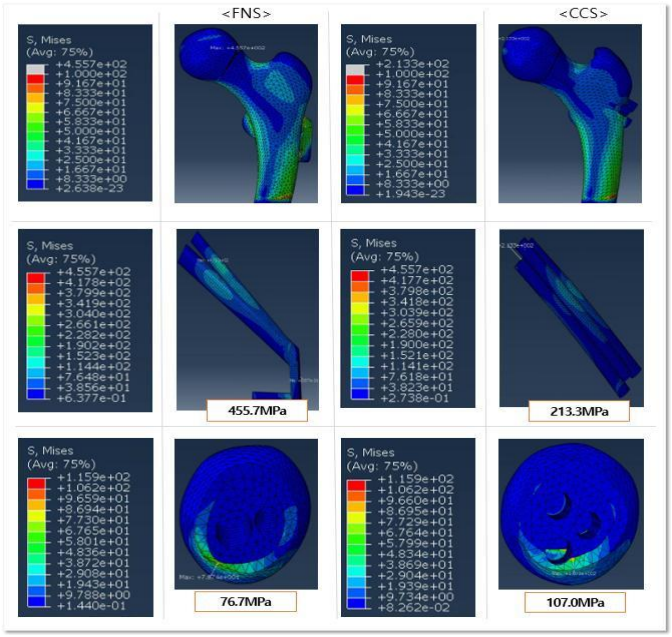


그림 5. 대퇴골, 골절부, FNS 및 CCS에서의 최대 응력 분포

본 연구에서는 Pauwels Ⅲ형을 판단하는 골절 각도 50°에서의 유한요소해석 결과값을 분석했고, FNS 삽입 시 골절부 고정 및 파단에 대한 안정성이 CCS를 삽입했을 때보다 더 높은 것을 확인했다. 이를 통해 Pauwels Ⅲ형 대퇴 경부 골절에서 기존 금속 내고정물의 문제점을 보완한 FNS가 새로운 치료 방법으로써 고려될 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 식품의약품안전처의 규제과학인재양성 사업(R&D)으로부터 지원받아 수행된 연구임. (22183규제학367)

5. 참고 문헌

[1] M.J. Parker. “The management of intracapsular fractures of the proximal femur.” *J Bone Joint Surg Br*. Vol.82-B, p.937-941, 2000

[2] R.Ø.Støen, L.Nordsletten, H.E.Meyer, J.F.Frihagen, J.A.Falch, C.M.Lofthus. “Hip fracture incidence is decreasing in the high incidence area of Oslo, Norway.” *Osteoporosis International.* Vol.23, p.2527-2534, 2012

[3] R.R.Protzman, W.E.Burkhalter. “Femoral-neck fractures in young adults.” *J Bone Joint Surg Am.* Vol.58. p.689-695, 1976

[4] G.L.Lu-Yao, R.B.Keller, B.Littenberg, J.E.Wennberg. “Outcomes after displaced fractures of the femoral neck. A meta-analysis of one hundred and six published reports.” *J Bone Joint Surg Am.* Vol.76. p.15-25. 1994

[5] 여인권, 임승재. "젊은 성인의 대퇴 경부 골절에 대한 최신 치료 방법." *대한정형외과학회지.* Vol.50.3, p.178-191, 2015

[6] X. Pengfei, T. Yonggang, H. Zhinan et al. “The clinical and radiographic characteristics of avascular necrosis after pediatric femoral neck fracture: a systematic review and retrospective study of 115 patients.” *J Orthop Surg Res 15*. Vol.520, 2020

P-209

음향 트위저를 이용한 비침습적 적혈구 조작

유진희[1*], 김진혁[2], 이정우[3], 김형함[1,2]

포항공과대학교 시스템생명공학부[1]

포항공과대학교 전자전기공학과[2]

광운대학교 전자공학과[3]

Non-invasive manipulation of red blood cells using acoustic tweezers

Jinhee Yoo[1], Jinhyuk Kim[2], Jungwoo Lee[3*], and Hyung Ham Kim[1,2**]

[1]School of Interdisciplinary Bioscience and Bioengineering, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Republic of Korea

[2]Department of Electrical Engineering, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Republic of Korea

[3]Department of Electrical Engineering, Kwangwoon University, Republic of Korea

*jinhee.yoo@postech.ac.kr

Abstract

Acoustic and optical tweezers are techniques that enable non-contact manipulation of particles or cells. Unlike optical tweezers, acoustic tweezers are preferred for in vivo studies as they can manipulate cells in deeper regions non-invasively. However, the dynamics of cell manipulation are not yet well understood, and non-invasive manipulation of non-spherical cells remains even more challenging. Here, we present a theoretical analysis and experimental demonstration of the non-invasive manipulation of red blood cells (RBCs) using acoustic tweezers. We modeled the trapping of the biconcave-shaped RBCs in a potential well and demonstrated it with experiments. We used single-beam acoustic tweezers (SBATs) in the Rayleigh regime, which uses a beam larger than the size of the cell. This method is expected to be a solid basis for explaining cell manipulation in high-precision single-cell or animal model studies.

1. 연구 배경

광학 트위저는 접촉없이 세포를 조작하는 능력으로 생물물리학 연구에서 널리 사용되고 있다 [1]. 하지만 광학 트위저는 포토 블리칭 (photo bleaching) 효과를 일으키는 단점을 가지고 있고, 투과 깊이의 제한으로 인해 비침습적인 포획은 어려운 문제를 가지고 있다. 반면 음향 트위저는 세포에 무해하며, 비침습적 포획이 가능하기 때문에 새로운 세포 분석 기술로 주목을 받고 있다.

음향 트위저는 단일 빔 음향 트위저 (single beam acoustic tweezers, SBATs), 표면 탄성파 트위저 (surface acoustic wave tweezers) 등 다양한 종류로 개발되었고, 여러 분야에 적용되고 있다 [2]. 이들 중에는 세포의 위치를 조작하거나, 세포의 기계적 특성을 측정하는 등 세포와 관련된 연구에 점점 더 많이 사용되는 경향을 보이고 있다. 하지만 음향 에너지와 세포 사이의 상호 작용에는 아직 더 깊은 이해가 필요하며, 특히 비구형 (non-spherical) 세포의 비침습적 조작에 대한 정확한 이해는 여전히 도전적인 일이다.

이 연구는 장애물이 있거나 동물 모델 환경에서도 비침습적으로 비구형의 세포를 조작할 수 있는 방법을 제시한다. 이전 음향 트위저 연구들의 비침습적 세포 포획력 계산은 오차가 크기 때문에, 이를 해결하기 위해 세포 모양 모델링을 이용해 세포 모양에 맞는 포획력을 계산하였다. 또한, 단일 세포를 비침습적으로 쉽고, 정밀하게 포획할 수 있는 방법인 Rayleigh 영역에서의 SBATs를 사용하였다. 이들을 통해 적혈구의 비침습적 조작에 대한 이론적 분석과 실험적 결과를 함께 제시한다.

2. 연구 방법

이전 음향 트위저의 수치적 분석 연구는 구체 (sphere) 모델을 기반으로 하여 세포의 복잡한 모양을 고려하지 않았다. 따라서 세포 포획의 시뮬레이션은 실제 실험과 차이가 있었고, 포획 역학에 대한 정밀한 분석이 어려웠다. 이를 해결하기 위해 적혈구의 모양을 수식화한 모델링을 사용하였다 (그림 1A). 적혈구는 식 (1)로 주어지는 분석식 $S(x,y,z)$ 을 가지고 XY-평면에 평행하게 놓여있다고 가정하였다. 여기서, A, B, C 값은 각각 0.207161, 2.002558, -

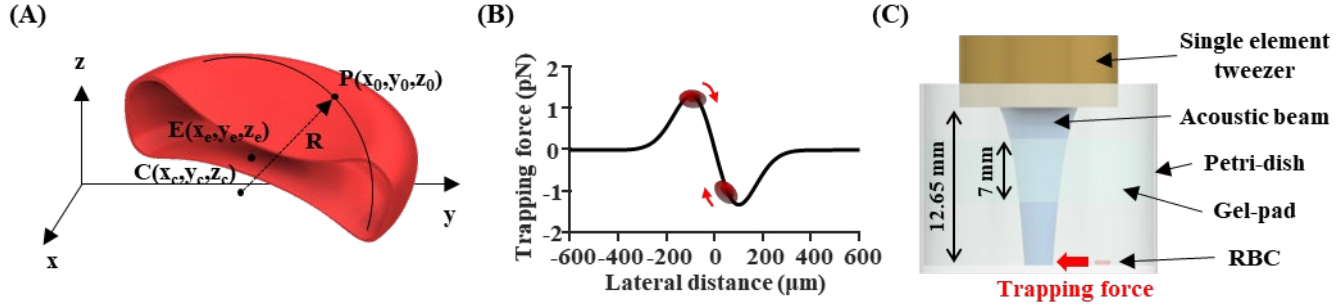


그림 1 비침습적 적혈구 포획을 위한 이론적 계산 및 실험 환경. (A) 포획력 계산을 위한 적혈구 모양 모델링의 좌표계. E, 적혈구의 중심; C, 가상 구의 중심; P, 적혈구 표면의 한 점; R, 곡률의 반지름. (B) 적혈구에 가해지는 횡방향 포획력의 시뮬레이션 결과. (C) 7 mm의 젤 패드를 통과하여 적혈구를 조작하기 위한 환경의 모식도.

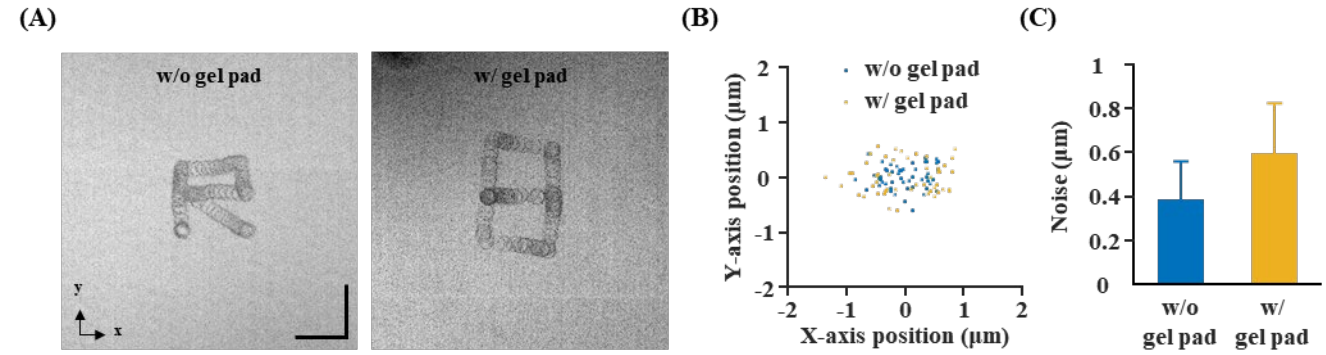


그림 2 비침습적 적혈구 포획에 대한 실험적 결과. (A) 포획된 적혈구의 조작 이미지. 스케일바, 20 μm. (B) 젤 패드의 유무에 따른 노이즈 측정. (C) 젤 패드 유무에 따른 노이즈의 비교. 그래프는 평균±표준 편차를 나타냄.

1.122762로 설정하였다 [3].

$$S(x,y,z) = 0.5r\sqrt{1-(x^2+y^2)/r^2}\left\{A + B(x^2+y^2)/r^2 + C\left(x^2+y^2\right)^2/r^4\right\} \pm z = 0 \quad \text{식 1}$$

$$R = \left\{1+\left(\frac{dy}{dx}\right)^2\right\}^{3/2} / \left|\frac{d^2y}{dx^2}\right| \quad \text{식 2}$$

세포 표면의 한 점 $P(x_0, y_0, z_0)$에서 적혈구의 접하는 면과 동일한 면을 가진 가상의 구를 가정한다. 가상의 구는 점 $C(x_c, y_c, z_c)$ 를 중심으로 하며, 접하는 면에 수직인 법선 벡터는 식 (3)으로 표현된다.

$$\nabla S(x_0, y_0, z_0) = \left(n_x, n_y, n_z\right) = \vec{n} \quad \text{식 3}$$

따라서 점 C는 아래 식을 따른다.

$$\overrightarrow{OC} = \overrightarrow{OP} + \vec{n}R/|\vec{n}|^2 + \overrightarrow{OE} \quad \text{식 4}$$

가상 구의 힘을 측정함으로써 우리는 적혈구의 모양을 고려한 포획력을 계산하였다 (그림 1B). x 좌표가 0 이하에서는 양의 힘, 0 이상에서는 음의 힘이 적혈구에 인가되고, 적혈구는 영점에 포획되게 된다. 결론적으로, 적혈구의 모양 모델링으로부터 가상의 구의 포획력을 계산함으로써, 최초로 음향 트위저 이론 기반에서 세포의 포획력을 계산할 수 있었다.

위 계산을 실험적으로 증명하기 위해 음향 집게를 이용하여 적혈구를 포획하였다. 음향 트위저는 세포보다 빔 폭이 넓은 Rayleigh 영역의 SBATs를 사용하였고, 주파수는 30 MHz, 음향 출력은 3.08 mW, 펄스 폭은 20 μs를 사용하였다. 실험 환경의 구성은, Hanks' balanced salt solution (HBSS)를 페트리 디쉬에 넣고, 적혈구를 페트리 디쉬 바닥에 넣은 후, 음향 트위저를 초점 거리인 12.65 mm에 위치시켰다 (그림 1C). 음향 경로에는 7 mm 두께의 젤 패드를 추가하여 비침습적 포획의 가능성을 검증하였다. 이 연구에서 인간 적혈구 샘플을 준비하고 실험하는 모든 절차는 포항공과대학교의 생명윤리 위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다 (PIRB-2022-R023).

3. 연구 결과

포획된 단일 적혈구는 글자 'R' 그리고 'B' 모양으로 조작되었다. 'R' 모양으로 조작할 때에는 젤 패드가 음향 경로상에 없었고, 'B' 모양으로 조작할 때에는 젤 패드가 있었다. 적혈구의 움직임은 영상으로 촬영되었고, 최소 강도 투영 (minimum intensity projection, mIP)로 시각화 하였다 (그림 2A). 젤 패드의 유무와 상관없이 적혈구는 글자 모양으로 정밀하게 조작이 가능하였다.

젤 패드 유무에 따른 포획의 정밀도를 정량적으로 비교하기 위해 소음 (noise)을 측정하였다. 측정 방법은 포획된 적혈구의 위치를 고정시킨 상태에서 0.2초 간격으로 10초동안 미세 움직임을 관찰한 후, 포획 지점으로부터 거리를 노이즈로 정량화 하였다 (그림 2B, 2C). 측정 결과, 젤 패드가 없는 경우에는 평균 노이즈가 0.4 μm, 있는 경우에는 0.6 μm으로, 작은 차이를 보였다. 젤 패드의 영향은 통계적으로 유의하지 않았다 (등분산을 가정한 양측 t-검정, P<0.01). 적혈구의 크기와 마이크로미터 수준의 빔 폭을 고려하면, 노이즈는 충분히 작아 안정적인 포획이 되었다고 볼 수 있다.

이 결과들은 Rayleigh 영역의 SBATs가 세포 포획 응용 분야에 높은 잠재력을 가지고 있음을 보였다. 음향 에너지는 두꺼운 젤 패드를 통과해 적혈구를 포획하여, 비접촉 및 비침습적으로 세포 포획이 가능함을 보였다. 또한, 시간적으로 높은 정밀도를 증명하였다 (노이즈 ~ 0.5 μm). 이 연구는 비침습성을 요구하는 동물 모델 실험이나 고정밀도를 필요로 하는 단일 세포의 역학 특성을 파악하는 연구에 도움이 될 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부 (교육부, 과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (2022R1A6A3A13072066, 2020R1A6A1A03047902, No. 2022R1A2B5B0200219311, and No.NRF-2020R1F1A1074406)

5. 참고 문헌

[1] H. Zhang and K. K. Liu, "Optical tweezers for single cells," *J. R. Soc. Interface*, vol. 5, no. 24, pp. 671–690, 2008, doi: 10.1098/rsif.2008.0052.

[2] A. Ozcelik *et al.*, "Acoustic tweezers for the life sciences," *Nat. Methods*, vol. 15, no. 12, pp. 1021–1028, 2018, doi: 10.1038/s41592-018-0222-9.

[3] Y. Tan, D. Sun, J. Wang, and W. Huang, "Mechanical characterization of human red blood cells under different osmotic conditions by robotic manipulation with optical tweezers," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 7, pp. 1816–1825, 2010, doi: 10.1109/TBME.2010.2042448.

P-210

K-MoCA-MIS에 따른 지역사회 고령자의 평지보행, 후각과 청각기능

이신영[1], 곽기영[2], 코스틱 에밀리아[1], 박은지[2], 전혜영[2], *김동욱[2,3]

전북대학교 대학원 헬스케어공학과[1]

전북대학교 공과대학 바이오메디컬공학부[2]

전북대학교 고령친화복지기기연구센터[3]

Functions of Gait, Olfaction, and Hearing in regard to K-MoCA Memory Index Score in a Cohort of Older Adults

Sinyoung Lee[1], Kiyoung Kwak[2], Emilija Kostic[1], Eunji Park[2], Hyeyoung Jeon[2], *Dongwook Kim[2,3]

[1]Department of Healthcare Engineering, The 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

Since it is difficult to reverse dementia once it occurs, it is important to detect and intervene in the precursor stage, mild cognitive impairment. Many studies clinically support the possibility of early detection of dementia by utilizing sensory and motor functions' parameters, this can potentially be applied to MCI subtype classification. The purpose of this study is to find significant motor and sensory indicators that can divide MCI into amnestic MCI and non-amnestic MCI. A total of 121 elderly were recruited and K-MoCA was conducted. Gait, olfactory, and hearing functions were measured, and variables having significant differences between the two subtypes of MCI were examined.

1. 연구 배경

치매는 한번 발생하면 치료가 어렵다. 때문에 치매의 전조로 여겨지는 경도인지장애를 발견해 중재하는 것이 중요하다[1].

경도인지장애(MCI)는 인지기능 저하가 예상보다 심하지만 치매라고 할 정도는 아닌 상태를 말한다. 65세 이상 정상인에서 치매발생이 1~2%인 반면 MCI는 10~15%가 치매발생이 이루어지기 때문에 MCI 발견이 임상적으로 중요하다. 그리고 MCI는 기억장애의 유무에 따라 기억상실형 MCI(aMCI)와 비기억상실형 MCI(naMCI)로 나뉜다[2], aMCI는 알츠하이머 치매의 전조로 여겨지는데 전측두엽의 퇴화로 인한 기억상실 증상이 나타난다. naMCI에서는 기억은 보존되지만 언어 기능, 시공간 기능, 전두엽/집행 기능이 저하되는 것으로 루이소체 치매로 진행할 가능성이 높다고 보고된다[3].

근래의 연구는 인지장애를 가진 어르신들이 높은 비율로 치매와 관련된 진단을 받지 않았다는 것을 보여준다[4]. 이는 많은 어르신들이 전문적인 도움을 구하지 않는다는 것을 의미하고 쉽게 접근할 수 있는 진단 방법의 필요성을 제기한다. 앞서 언급한 문제를 해결하기위한 방법으로 운동과 감각기능을 조사했다.

치매는 뇌의 퇴행성 질환으로 감각과 운동 기능을 담당하는 부위가 영향을 받는 것으로 나타났다[5]. 따라서 MCI 발견에 이를 이용할 수 있을 것이다. 치매와 MCI인 사람들의 보행능력이 정상집단보다 낮은 것으로 확인되었다[6]. Deal[7]의 연구에서 치매 환자들은 청각에 장애가 있다고 보고되었다. 후각기능이 치매 전단계를 진단할 수 있는 유의한 인자라고 보고되었다[8]. 선행연구들은 운동과 감각기능이 치매의 전구단계의 조기 발견 가능성을 제시하고 있으므로 MCI를 aMCI와 naMCI로 분류하는 것에도 이용될 수 있을 것이다.

따라서 본 연구에서는 연구대상자를 MoCA 점수를 이용하여 정상인지군과 인지저하군으로 분류하였다. 그리고 MoCA-MIS 점수를 바탕으로 인지저하군을 정상-MIS 그룹과 하위-MIS 그룹으로 구분하였다. 정상인지군, 정상-MIS군과 하위-MIS군의 차이를 알아보기 위해 보행 및 감각 기능을 분석하여 MCI 하위 유형을 분류할 수 있는 의미 있는 요인을 찾고자 하였다.

2. 연구 방법

본 연구에 총 121명의 남성(나이: 75.5±4.1세, 키: 166.1±6.1cm, 체중: 66.7±7.7kg, 학력: 13.3±3.5년)이 참여하였다. 모든 연구대상자는 연구목적, 수집정보, 요구사항 등을 구두 및 서면으로 설명받았으며, 연구참가에 대한 서면 동의를 자발적으로 하였다. 본 연구는 전북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다 (JBNU IRB File No.2022-04-017-003).

모든 연구대상자를 대상으로 K-MoCA를 수행하였으며 규준에 따라 정상인지군과 인지저하군으로 분류한 후[9] MoCA의 다양한 index score들 중에서 aMCI를 감지하는데 효과적인 Memory Index Score(MIS)를 사용하여 인지저하군을 분류했다. MIS 점수가 7점 이상인 인지 저하군을 정상-MIS군으로 MIS 점수가 7점 미만인 인지 저하군을 저하-MIS군으로 나누었다[10].

평지보행 측정은 3D 동작분석기(Optotrak Certus, NDI, Canada) 3대와 4대의 힘판(Bertec Ltd, USA)이 사용되었다. 연구대상자는 연구자가 들려주는 출발 신호를 듣고 힘판을 평상시 보행 속도로 가로질러 걸어갔다. 정확하게 측정된 5번의 시도를 수집하고 이 중에서 3개를 분석에 사용하였다. 보행동안 고관절(Hip Joint Angle, HA), 무릎관절(Knee Joint Angle, KA), 발목관절(Ankle Joint Angle, AA)의 운동범위를 측정하였고 피크값에 순차적으로 숫자를 붙였다.

후각기능 측정은 Snap & Sniff® 테스트 키트(Sensonics International, Haddon Heights, NJ, USA)를 사용하여 후각역치(Threshold), 후각식별(Discrimination), 후각인지(Identification)를 측정하였다.

청각기능 측정은 한국어음청각검사와 청력계를 이용하였다. 변수는 순음청력(PTA), 어음인지역치(SRT), 단어인지도(WRS), 단어 수 기준 문장인지도(SRS_w), 문장 수 기준 문장인지도(SRS_s)로 설정하였다. 각 변수는 오른쪽(R), 왼쪽(L), 평균(avg), 두 쪽 중 더 좋은 쪽(b), 두 귀의 차이(D), 오류개수(mis) 결과를 세부 변수로 갖는다.

모든 분석 변수에 대한 그룹 간 통계적 검정은 SPSS 버전 26 소프트웨어(IBM Corp, USA)를 사용해 수행하였다.

3. 연구 결과

3.1 연구대상자

분류 결과 총 121명 중 45명은 정상인지군, 49명은 정상-MIS군, 27명은 저하-MIS군으로 분류되었으며, 각 그룹의 인구학 정보를 표 1에 나타내었다. 나이와 학력이 정상인지군과 정상-MIS군, 정상인지군과 저하-MIS군에서 통계적 유의성이 존재하였다.

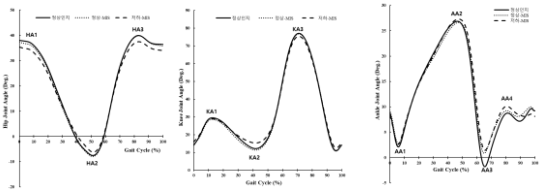
표 1. 세 그룹 인구학정보

	정상인지 (n=45)	정상-MIS (n=49)	저하-MIS (n=27)
K-MoCA(점)	27.5±1.3	23.7±1.3	21.7±2.1
나이(세)ǂ	74.1±3.9	75.6±3.5	77.6±4.8
키(cm)	165.3±6,2	166.4±5.5	166.9±7.0
체중(kg)	66.2±7.7	66.9±7.3	67.0±8.6
학력(년)ǂ	14.6±2.5	12.9±3.6	12.1±4.3

ǂ 통계적 유의성 존재(p<0.05), Kruskal Wallis 검정 수행

3.2 평지보행 관절각도

그림 1에 보행 동안 세 그룹의 고관절, 발목관절, 무릎관절 운동범위 프로파일을 나타내었다.



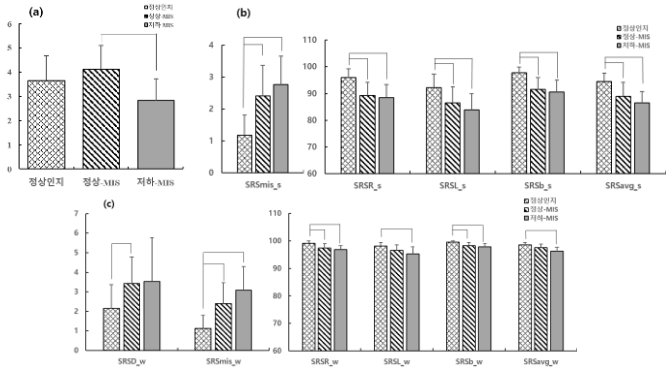
(a)고관절 (b)무릎관절 (c)발목관절

그림 1. 세 그룹의 관절각도

고관절에서는 정상인지군과 정상-MIS군의 프로파일이 비슷한 모습을 나타낸다. 저하-MIS군은 다른 두 그룹에 비해 모든 피크값이 작은 것으로 나타난다. 보행 전반동안 저하-MIS군이 다른 두 그룹에 비해 굽힘(+)과 폄(-) 움직임이 좁다고 볼 수 있다. 무릎관절에서는 KA2각도에서 차이가 보이는데 저하-MIS군의 KA2가 큰 것을 볼 수 있다. KA2는 보행의 말기입각기(31~50%)에 해당하는 값으로 무릎이 펴질 때 값이다. KA2이 작을수록 신전에 가깝게 무릎이 펴지는 것인데 저하-MIS군의 KA2가 가장 큰 것으로 보아 저하-MIS군의 무릎이 가장 덜 펴진다고 볼 수 있다. 발목관절에서는 AA3에서 각도의 차이가 보이는데 정상인지군의 AA3가 다른 두 그룹에 비해 (–)까지 내려가 있는 것이 보인다. AA3는 전유각기~초기유각기(50~75%)에 해당하는 것으로 배굴(+)위치에서 저굴(-)위치로 움직인후 다시 배굴위치로 움직이는 구간의 저굴위치에 해당한다. 따라서 정상인지군이 해당구간에서 발목관절 움직임이 가장 잘 일어난다고 볼 수 있다.

3.3 감각 기능

그림 2에 세 그룹의 후각과 청각기능을 나타냈다.



(a)후각 역치 (b)문장 수 기준 문장인지도 (c)단어 수 기준 문장인지도

그림 2. 세 그룹의 후각과 청각기능 그래프

후각과 청각기능의 측정 변수들 중 통계적 유의성을 가진 변수들을 그래프로 나타냈다. 후각기능에서는 Threshold에서 정상-MIS군의 값이 저하-MIS군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다. 청각기능에서는 SRS에서 유의한 차이가 나타났다. SRS_s에서는 그래프에 제시된 모든 변수가 정상인지군과 정상-MIS군, 정상인지군과 저하-MIS군 사이에서 유의한 차이가 나타났다. SRSmis는 정상인지군, 정상-MIS군, 저하-MIS군 순으로 적었다. 그리고 SRSR, SRSL, SRSb, SRSavg는 정상인지군, 정상-MIS군 저하-MIS군 순으로 점수가 높았다. SRS_w에서 SRSD와 SRSmis는 정상인지군, 정상-MIS군, 저하-MIS군 순으로 적었다. SRSD는 정상인지군과 정상-MIS군 사이에서 유의한 차이가 나타났고, SRSmis는 정상인지군과 정상-MIS군, 정상인지군과 저하-MIS군 사이에서 유의한 차이가 나타났다. SRSR, SRSL, SRSb, SRSavg는 정상인지군, 정상-MIS군, 저하-MIS군 순으로 점수가 높았다. 그리고 SRSR과 SRSb는 정상인지군과 정상-MIS군, 정상인지군과 저하-MIS군 사이에서 유의한 차이가 나타났고 SRSL과 SRSavg는 정상인지군과 저하-MIS군 사이에서 유의한 차이가 나타났다. 청각기능에서 정상-MIS군과 저하-MIS군 사이에서 유의한 차이는 나타나지 않았으나 정상-MIS군의 기능이 저하-MIS군보다 우수하게 측정되었다.

본 연구는 정상인지군, 정상MIS군과 저하MIS군의 하지관절각도 프로파일, 후각과 청각 기능을 조사하여 각 그룹에서 보행 동안 관절의 움직임 차이를 알아보았다. 그리고 감각기능에서 그룹 간의 유의한 차이를 가지는 변수가 존재하는지 확인하였다. 향후 더 많은 고령자를 대상으로 감각 및 보행기능을 분석하여, MCI 하위 유형을 분류할 수 있는 변수를 조사하고 그 분류 성능을 확인할 필요가 있다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부 및 교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.NRF-2022R1A2C2012762 and, NRF-2022R1I1A1A01064228).

5. 참고 문헌

[1] H. Wood. “Alzheimer disease: Meta-analysis finds high reversion rate from MCI to normal cognition: Alzheimer disease.” *Nature Reviews Neurology*, Vol 12, No.4, p.189, 2016

[2]R. C. Petersen *et al.* “Current concepts in mild cognitive impairment.” *Archives of Neurol*, Vol 58, No.12, p.1985–1992, 2001

[3] R. C. Petersen. “Mild cognitive impairment as a diagnostic entity.” *Journal of Internal Medicine*, Vol 256, No.3, p.183–194, 2004

[4] K. Parker *et al.* “The estimated prevalence of no reported dementia-related diagnosis in older Americans living with possible dementia by healthcare utilization.” *Aging Clinical and Experimental Research*, Vol 34, No.2, p.359–365, 2022

[5] M. W. Albers *et al.* “At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer’s disease.” *Alzheimer’s & Dementia*, Vol 11, No.1, p.70–98, 2015

[6] J. Verghese, C. Wang, R. B. Lipton, R. Holtzer, and X. Xue. “Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia.” *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, Vol 78, No.9, p.929–935, 2007

[7] J. A. Deal *et al.* “Hearing impairment and incident dementia and cognitive decline in older adults: The health ABC study.” *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, p.glw069, 2016

[8]A. Eibenstein *et al.* “Olfactory screening test in mild cognitive impairment.” *Neurological Sciences*, Vol 26, No.3, p.156–160, 2005

[9] Z. S. Nasreddine *et al.* “The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment: Moca: A brief screening tool for MCI.” *Journal of American Geriatrics Society*, Vol 53, No.4, p.695–699, 2005

[10] A. Kaur, S. D. Edland, and G. M. Peavy. “The MoCA-Memory Index Score: An efficient alternative to paragraph recall for the detection of amnestic mild cognitive impairment.” *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, Vol 32, No.2, p.120–124, 2018

P-211

앉기-일어서기 동작의 기능적 보조를 위한 국소진동자극에 따른 Kinematics & Kinetics 변화

김희균[1], 곽기영[2], 김동욱[2,3,*]

전북대학교 대학원 헬스케어공학과[1]

전북대학교 바이오메디컬공학부[2]

전북대학교 고령친화복지기기연구센터[3]

Sit-to-stand kinematics & kinetics in accordance with local vibration stimulation for functional assistance

Huigyun Kim[1], Kiyoung Kwak[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

Sit-to-stand movement is an important move for everyday life. The ability to perform sit-to-stand motion is very important for the elderly to maintain their independence. Elderly people with weakened physical abilities due to aging have difficulty controlling body balance and stability. This study analyzed the effects of local vibration stimulation for functional assistance in the sit-to-stand motion of the elderly through Kinematics and Kinetics variables.

1. 연구 배경

앉기-일어서기 동작은 일상생활의 영위를 위한 기본 동작이며, 보행을 위해서는 앉기-일어서기 동작의 선행이 필수적이다[1]. 앉기-일어서기 동작 수행 능력은 고령자의 독립성 유지를 위해 매우 중요하다. 노화로 인해 신체능력이 약화된 고령자는 이로 인하여 갑작스러운 상황 변화에 대처할 능력이 부족하며, 동작 수행 간 신체 균형 및 안정성 제어에 어려움이 따른다.

고령자, 환자, 운동선수들의 동작수행능력 향상을 위해 국소진동자극을 적용하였고 효과가 있음을 확인한 연구가 있으며[2], 국소진동자극이 근력과 유연성 향상에 효과가 있음을 보고한 연구가 있다[3].

본 연구에서는 고령자 앉기-일어서기 동작의 기능적 보조를 위한 국소진동자극의 효과 연구를 위해 고령자의 앉기-일어서기 동작수행 중에 국소진동자극을 적용하였으며, 이에 따른 Kinematics 와 Kinetics 변화를 조사하였다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 앉기-일어서기 동작 동안에 적용한 국소진동자극에 따른 운동학적 요인 변화 연구를 위해 고령자 10명(나이: 76.0±1.7세, 키: 166.7±3.7cm, 체중: 68.0±5.5kg)이 연구에 참여하였다. 모든 참여자는 연구에 대한 설명을 충분히 받았으며, 연구 참여 전에 서면동의서를 제출하였다. 본 연구는 전북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다(IRB File No. JBNU 2017-03-011-001).

앉기-일어서기 동작 수행중 국소진동자극의 적용을 위해 전경골건, 아킬레스건, 대퇴사두건, 대퇴이두건 4개 부위에 linear actuator (DMJBRN0934AA, SAMSUNG ELECTRO-MECHANICS Co., Ltd)를 부착하였다. 진동 주파수와 강도 조절을 위해 Function generator(AFG-2125, GOOD WILL INSTRUMENT Co., Ltd)를 사용하였다. 진동 주파수는 진동 양식의 자극에 대한 기계적 수용체인 Pacinian corpuscles가 민감하게 반응하는 100~300Hz 범위에서 선행연구의 결과를 통해 180Hz를 선택하였고, 강도는 개인 지각 역치로 하였다.

앉기-일어서기 동작 동안의 운동학적 변화를 분석하기 위해 11개의 능동 적외선 발광 마커를(Smart Maker, Northern Digital Inc., Canada)를 Helen-Hayes 마커 세트에 따라 연구 참여자에게 부착하였다. 마커 신호를 수집하기 위해, 3차원 동작분석기(Optotrak Certus, Northern Digital Inc, Canada)와 동작캡쳐 소프트웨어(First Principle, Northern Digital Inc, Canada)를 이용하였다. 변수는 인체 모델링 및 해석 소프트웨어(SIMM, Motion Analysis Corp., USA)를 이용하여 도출하였다.

앉기-일어서기 동작 실험에는 높이 40cm의 목제 의자를 사용하였다. 실험 참여자는 데이터 수집 전에 편한 속도대로 동작을 충분히 연습하였다. 진동의 유무와 주파수 특성 별로 앉기-일어서기 동작을 3회 반복 수행하였다.

3. 연구 결과

3.1 앉기-일어서기 동작의 Kinematics, Kinetics 변화

고령자와 청년의 Kinematics, Kinetics 변화를 비교하였으며, 변화는 아래의 그림 1. 과 같다. 앉기-일어서기 사이클 그래프에서 Seat-off는 10%, 기립종료는 45% 이후 구간이다.

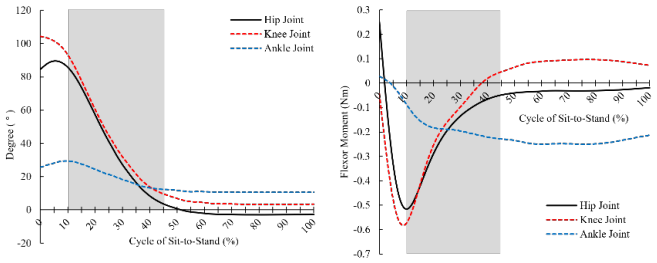


그림 1. 앉기-일어서기 동작의 동역학 프로파일

동작 시작과 함께 엉덩관절과 발목관절의 굴곡이 증가하며, 이 때 엉덩관절 굴곡근 모멘트가 크게 증가한 후 신전근 모멘트의 증가가 나타나기 시작한다. Seat-off 이후 엉덩관절, 무릎관절, 발목관절의 굴곡 감소가 나타나며, 세 관절 모두에서 신전근 모멘트가 나타난다. 기립 종료 후 엉덩관절과 무릎관절의 각도, 엉덩관절의 신전근 모멘트는 0에 수렴하고, 발목관절은 10°의 배측굴곡을 유지하며 저측굴곡 모멘트의 Peak가 나타난다. 앉기-일어서기 동작은 신전근이 주로 기능적 역할을 하는 특징을 보였다.

3.2 국소진동자극에 따른 엉덩관절의 Kinematics과 Kinetics의 변화

고령자의 앉기-일어서기 동작에서 국소진동자극에 따른 엉덩 관절의 Kinematics와 Kinetics의 변화는 표 1. ~ 3. 과 같이 나타났다. 앉기-일어서기의 주요 이벤트인 동작 시작부터 엉덩이가 의자에서 이탈하는 Seat-off 이전 까지를 준비단계(Preparation), Seat-off 이후부터 기립 완료 까지를 상승단계(Rising), 기립 완료 후를 안정화단계(Stabilization)로 나누었다.

Angle (deg)	Vibratory Condition	Preparation	Rising	Stabilization
Hip Adduction	None	-11.17 ±2.56	-9.47 ±2.33	-4.34 ±1.13
	180Hz	-12.61 ±3.08*	-11.49 ±2.88*	-5.62 ±1.16*
Hip Rotation	None	-0.84 ±1.34	-10.30 ±5.03	-10.74 ±5.11
	180Hz	-0.71 ±2.02	-13.95 ±3.44*	-15.71 ±3.63*
Hip Joint	None	89.57 ±3.32	3.57 ±6.01	-2.95 ±3.46
	180Hz	88.60 ±3.18	7.85 ±6.29*	-0.33 ±3.05*

*p<0.05. None Stimulus vs Stimulus(180Hz)

표 1. 국소진동자극에 따른 앉기-일어서기 동작 구간별 엉덩관절의 Joint Angle Peak 값 변화

Joint Flexor Moment (N•m/kg)	Vibratory Condition	Preparation	Rising	Stabilization
Hip Adduction	None	0.038 ±0.019	0.001 ±0.036	-0.109 ±0.034
	180Hz	0.042 ±0.028	0.021 ±0.039	-0.123 ±0.035
Hip Rotation	None	-0.042 ±0.029	0.016 ±0.010	-0.020 ±0.009
	180Hz	-0.042 ±0.032	0.021 ±0.019	-0.014 ±0.009*
Hip Flxor	None	0.250 ±0.073	-0.511 ±0.095	-0.047 ±0.029
	180Hz	0.232 ±0.087	-0.489 ±0.081	-0.085 ±0.043*

*p<0.05. None Stimulus vs Stimulus(180Hz)

표 2. 국소진동자극에 따른 앉기-일어서기 동작 구간별 엉덩관절의 Joint Flexor Moment Peak 값 변화

Joint Power (W/kg)	Vibratory Condition	Preparation	Rising	Stabilization
Hip Adduction	None	0.005 ±0.003	-0.007 ±0.014	0.0004 ±0.001
	180Hz	0.005 ±0.004	-0.010 ±0.008	0.0010 ±0.001
Hip Rotation	None	0.006 ±0.005	-0.008 ±0.005	0.0005 ±0.001
	180Hz	0.006 ±0.005	-0.015 ±0.007	0.0005 ±0.001
Hip Joint	None	0.111 ±0.048	0.535 ±0.158	-0.0007 ±0.0006
	180Hz	0.164 ±0.090	0.497 ±0.147	-0.0006 ±0.0006

*p<0.05. None Stimulus vs Stimulus(180Hz)

표 3. 국소진동자극에 따른 앉기-일어서기 동작 구간별 엉덩관절의 Joint Power Peak 값 변화

엉덩관절은 준비단계 동안 국소진동자극에 의해 외전 증가, 내전근과 외회전근 모멘트 증가, 굴곡근 모멘트의 감소가 나타났다. 상승단계에서 외전, 외전근 모멘트, (-)파워의 증가와 외회전 증가, 내회전근 모멘트, (+)파워의 감소, 엉덩관절의 굴곡 증가, 신전근 모멘트 감소와 (+)파워의 감소가 나타났다. 안정화단계 동안 외전 증가, 신전근 모멘트 감소, 외회전 증가, 외회전근 모멘트 감소, 엉덩관절의 신전 감소와 신전근 모멘트의 증가가 나타났다.

엉덩관절의 외전과 외회전은 모든 단계에 걸쳐 증가하였다. 준비단계와 상승단계의 외회전근, 내회전근 모멘트가 증가하였고, 상승단계에서 외전과 외회전의 (-)파워가 증가함을 보였다.

이는 국소진동자극이 엉덩관절의 Motor Control 변화에 영향을 미칠 수 있음을 의미한다. 이로 인해 무자극 상태보다 국소진동자극 시에 골반이 더 벌어진 상태에서 내전근의 증가된 파워와 외회전 가속을 통해 Seat-off를 수행할 수 있고, 강한 내회전근과 대둔근 수축을 통해 기립과 하지 신전 달성에 기여함을 유추할 수 있다. 또한 이러한 엉덩관절의 변화로 인하여 상대적으로 무릎관절과 발목관절의 기능적 요구를 줄이는데 기여할 것이라 추측할 수 있다.

본 연구의 결과는 고령자의 동작수행을 위한 연구 또는 환자 재활 분야에 활용될 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부 및 교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2022R1A2C2012762).

5. 참고 문헌

[1] S. Torvinen, P. Kannus, H. Sievanen, T.A.H. Jarvinen, M. Pasanen, S. Kontulainen, T.L.N. Jarvinen, M. Jaravinen, P. Oja and I. Vuori. “Effect of a Vibration Exposure on Muscular Performance and Body Balance. Randomized cross-over study.” *Clinical Physiology Functional Imaging*, Vol 22, No.2, p145-152, 2002.

[2] L. Fattorini, A. Ferraresi, A. Rodio, G.B. Azzena, G.M. Filippi. “Motor performance changes induced by muscle vibration.” *Eur J Appl Physiol*, Vol 98, p79-87, 2006.

[3] Lapole T, Pérot C. “Effects of repeated Achilles tendon vibration on triceps surae stiffness and reflex excitability.” *J Electromyogr Kinesiol,* Vol 21, No.1, p87-94, 2011.

P-212

A Rule-Based Mobile Application for the Screening of Vestibular Disorders: A Pilot Study

Cecilia A. Callejas Pastor [1] , Hyun Tae Ryu [2] , Jung Sook Joo [2] , 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 Hospital, Seoul, Korea
*yunseo.ku@cnu.ac.kr

Abstract

The diagnosis of vestibular disorders is crucial for effective treatment, but it often requires a detailed interview and medical examinations, which can be time-consuming and costly. To address this issue, we developed a mobile application to screen for six common vestibular disorders based on a 50-question questionnaire. Our developed algorithm processed the data and displayed the three highest probable diagnoses on a tablet screen. The system was tested on 33 subjects and achieved an accuracy of 91%, demonstrating high potential for diagnosing vestibular disorders. The accuracy of the app was determined by comparing its results with a clinical diagnosis. Our proposed screening tool could serve as a supportive tool for physicians to improve the efficiency and accuracy of diagnosing vestibular disorders.

1. Introduction

Dizziness is a significant public health problem in South Korea, with the number of patients diagnosed with vestibular dysfunction due to dizziness increasing from 550,000 in 2008 to 950,000 in 2016, according to data from the Health Insurance Review and Assessment Service. This represents a 53% increase over four years. [1] Medical expenses associated with vestibular dysfunction also increased by 45.1% during this period, from 78.9 billion won in 2012 to 114.5 billion won in 2016. Vertigo accounts for the largest number of vestibular dysfunction diagnoses at 35.1%, with medical expenses of 47.8 billion won in 2016. Healthcare expenses for those over 60 years of age accounted for approximately half of the total expenses related to vestibular disorders. Dizziness mainly affects the elderly population, and it reduces their quality of life.

Our study aims to develop a mobile application that can assess six of the most common and important vestibular disorders: Meniere's disease (MD), benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), bilateral vestibulopathy (BVP), orthostatic dizziness (OH), vestibular migraine (VM) and persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) by using a 50-question questionnaire, based on the International Classification of Vestibular Disorders (ICVD) of The International Society for Neuro-otology. [2-3]

2. Materials and Methods

This study was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Seoul National University Hospital (IRB NO 2206-008-1328). Data from 33 subjects (7 males and 26 females) with an average age of 57 ± 16 years was collected using a developed questionnaire application consisting of 50 questions related to symptoms of six vestibular disorders. Following this, an expert professional otologist examined each subject for a clinical diagnosis used as reference for the study.

Our study involved a multi-step process, as illustrated in Figure 1. First, we collected responses from each participant using our application. To ensure the privacy and security of the data, we encrypted it and uploaded it into our private database. Next, we implemented a rule-based algorithm to analyze the data and generate results. Finally, the results were displayed on the tablet screen for the participant to review. This process allowed us to efficiently gather and analyze large amounts of data while maintaining the confidentiality of our participants' information.

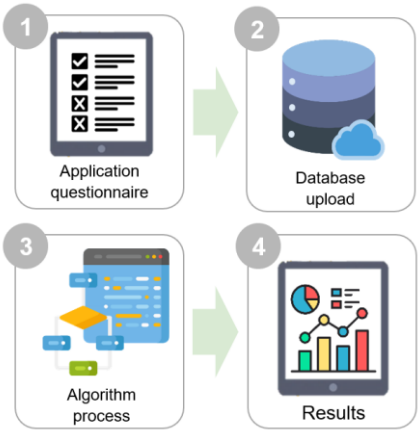


Figure 1. Research overall process. (B) Left side shows a screenshot of example question. Right side displays the result screen.

Our study utilized a questionnaire composed of various questions that evaluate each diagnosis based on the base documentation and manuals of ICVD [2-3]. To improve the accuracy of the diagnostic tool, we developed a rule-based algorithm that assigned weights to each question of the questionnaire. We then set up thresholds for the questions to determine a nominal percentage for each diagnosis. To optimize the weights and thresholds, we employed optimization algorithms. The algorithm was developed using Android Studio 2022 and Google Firebase (Google LLC, Mountain View, CA).

To evaluate the effectiveness of our application as a supportive screening tool, we classified the results into three categories: 'Correct,' 'Identified,' and 'Incorrect.' The 'Correct' category refers to results that match the doctor's initial diagnosis. The 'Identified' category displays as the second or

third option, indicating that the algorithm identified the correct diagnosis but did not rank it as the top choice. Finally, the 'Incorrect' category indicates that the algorithm misclassified the diagnosis.

Furthermore, our system includes a set of questions that are designed to assess the vascular risk of the patient. If the algorithm detects that the patient has a high vascular risk based on the answers provided, a specific message is displayed on the result screen, strongly recommending the patient to visit the hospital immediately. This feature was added to enhance the utility of our application as a screening tool for potential stroke patients, who may require immediate medical attention.

3. Result

In Figure 2, we present a set of screenshots from our system, along with their English translations, showcasing the questions that are included in our application. The questions were carefully designed to be easy to comprehend, with clear and concise text, and the use of images to assist users in understanding the questions. As the majority of our users are elderly individuals, it is crucial to ensure that the questions are presented in a manner that is clear and easy to understand, to facilitate their use of the application.

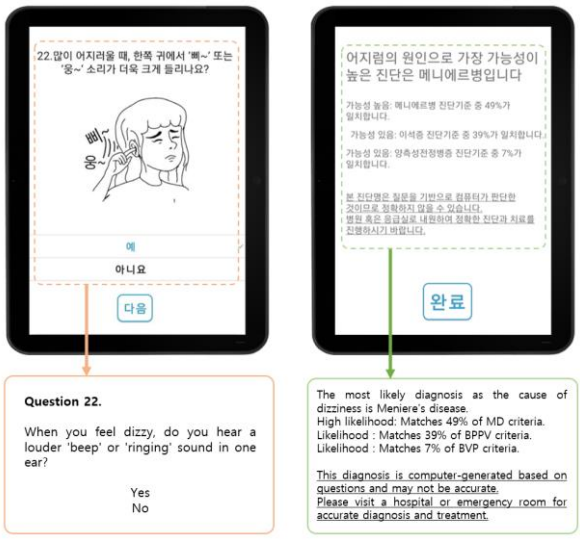


Figure 2. On the left-hand side, an example question is shown along with its English translation. On the right-hand side, the result screen is shown, which includes the vascular risk message and its translation into English.

Upon comparison of the results obtained from our developed tool with the reference diagnosis, our study yielded promising results. The accuracy of correctly matched diagnoses was found to be 57.6% (19 cases), while the remaining diagnoses were identified as either second or third option ('Identified') with an accuracy of 33.3% (11 cases). The rate of misclassified cases ('Incorrect') was relatively low at 9.1% (3 cases).

4. Discussion

The proposed screening app for six vestibular disorders demonstrated a remarkable 91% success rate in accurately diagnosing these conditions. These results suggest the potential usefulness of our tool in facilitating efficient and accurate diagnosis of vestibular disorders.

In future studies, the accuracy of the app can be improved through the integration of advanced AI algorithms, while its diagnostic capabilities can be expanded with the addition of other related disorders. Such improvements can significantly enhance the diagnostic accuracy of our tool, thereby enabling healthcare professionals to provide better and more effective care to patients with vestibular disorders

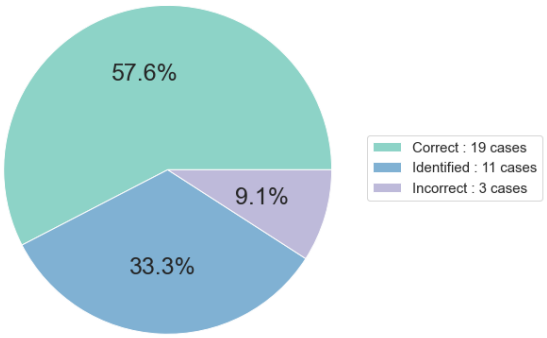


Figure 3. Piechart showing the accuracy of the results obtained from our screening app

5. Acknowledgements

- 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)

6. References

[1] Korea Disease Control and Prevention Agency. "General Health Information - Vestibular Disorders." Online: https://health.kdca.go.kr".

[2] Bisdorff, A., et al. "Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders." Journal of Vestibular Research vol. 19, no. 1-2 (2009): 1-13.

[3] Lempert, T., et al. "Consensus document of the Bárány Society and the International Headache Society." Journal of Vestibular Research vol. 22, no. 4 (2012): 167-172.

[4] Palmeri R, Kumar A. Benign Paroxysmal Positional Vertigo. 2022 Jan 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29261987.

[5] Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). CMAJ. 2003 Sep 30;169(7):681-93. PMID: 14517129; PMCID: PMC202288.

[6] 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. doi: 10.3389/fneur.2021.691057. PMID: 34322084; PMCID: PMC8313110.

P-213

비만에 대한 치료 효과를 유지하기 위한 클로린e6 내장형 위내 포만감 유도 장치를 사용한 반복 광역학 요법

김지원[1,2], 정훈용[2], 나건[3], 박정훈[1*]

서울아산병원 의공학연구소[1], 서울아산병원 소화기내과[2], 카톨릭대학교 의생명화학공학과[3]

Repeated Photodynamic Therapy Using Chlorin e6-embedded Intragastric Satiety-inducing Device to Maintain Therapeutic Effects on Obesity

Ji Won Kim[1,2], Hwoon-Yong Jung[2], Kun Na[3], 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

[3]Department of Biotechnology, Department of Biomedical-Chemical Engineering, The Catholic University, Korea,

[*]jhparkz@amc.seoul.kr

Abstract

An intragastric satiety-inducing device (ISD) induces fullness in the absence of food by continuously pressing on the cardia of the stomach, however, ISD migration was significant obstacle for successful weight loss treatment. To eliminate the indwell time of the ISD, chlorin e6 (Ce6) was coated on the surface of a disk portion of ISD, generating reactive oxygen species and stimulating endocrine cells under laser irradiation under endoscopic guidance. This study aimed to investigate the efficacy and safety of repeated photodynamic therapy (PDT) to suppress weight gain in a juvenile pig. Repeated PDT using photoreactive ISD effectively suppressed weight gain by reducing ghrelin hormone secretion in a pig model. Weekly PDT proved to be the most effective for wight loss, but the weight and PDT-treated mucosa gradually recovered when PDT was stopped.

1. 연구 배경

세계적인 주요 질병으로서 비만은 큰 문제 중 하나이다. 비만을 해결하기 위한 많은 치료법이 연구되어 왔다. 위장내 포만감 유도 장치(ISD)는 비만치료법 중 하나이다. ISD는 환자의 위에 거치되어 포만감을 느끼도록 설계되었으며 위저부에 분포하는 그렐린 호르몬(Ghrelin hormone) 생성세포를 자극시켜 식욕을 억제시키는 비만치료 장치이다 [1-4].

최근, 광응답제와 적절한 파장대의 레이저를 이용하여 만들어진 활성산소로 세포사멸을 유도하는 광역학 치료요법(PDT)이 연구되었다 [4]. 광응답제로 사용되는 메틸렌 블루(MB: methylene blue), Chlorin e6(Ce6)는 독성이 낮고 부작용이 적기 때문에 흑색종, 기저세포암, 바이러스, 진균감염 등의 치료를 비롯한 다양한 임상 사례에서 연구되고 있다 [5]. 이에 본 연구팀은 단기간에 빠른 효과를 얻기 위한 방법으로 ISD에 광응답제를 코팅하여 PDT 치료가 가능한 메틸렌 블루 코팅 위장내 포만감 유도장치(MB-embedded ISD)를 개발하였다[4]. MB-embedded ISD 치료 후 4주간의 추적 관찰로 메틸렌 블루가 광응답제로 지속되는 시간을 평가하였다. PDT 직후 돼지에서 점막 하 세포사멸이 관찰되었다. 하지만 1~2주 후에는 효과가 거의 사라지는 것을 확인했다. 이로 메틸렌 블루의 지속시간이 짧아 효과가 약하다는 것을 입증하였다.

이러한 연구를 개선하고자 메틸렌 블루에 비하여 활성산소 방출량이 많고 세포사멸 정도가 높다고 알려진 Ce6를 이용하여 새로운 연구를 진행하였으며 [6], 반복적인 시술을 통해 Ce6 내장형 위장내 포만감 유도 장치(Ce6-embedded ISD)의 유효성과 안전성을 돼지 위장에서 검증하였다.

2.연구 방법

실험에 사용된 ISD는 하부 식도 부분과 위저부를 위한 디스크 부분으로 구성된다. 완전히 확장되었을 때 식도 부분의 직경은 20mm, 길이는 40mm였다. 디스크 부분은 직경 70mm의 별 모양의 평평한 메쉬(Mesh)였다. 디스크는 2개의 50mm 길이의 니티놀(Nitinol) 와이어로 식도 부분의 말단부에 연결되었다.

Ce6은 2 가지의 Silicon(MED-6640A, MED-6640B)을 배합하여 만들었다. 니티놀의 재료로 Ce6-embedded ISD는 딥 코팅하는 기술이 사용되었다. 디스크 부분을 Ce6-실리콘 용액에 20초 동안 담그고 천천히 빼냈다. 즉시 150℃의 오븐에서 2시간 동안 건조 후 실온에서 30분 동안 공기 건조하였다. 나일론(Nylon) 끈은 제거할 수 있도록 식도 부분의 근위 말단의 두 굽힘 내부에 걸었다. 전달 시스템은 길이가 120cm인 외경 28-Fr의 검은색 테플론(Teflon) 덮개와 올리브 팁이 있는 푸셔 카테터로 구성되었다.

실험에 사용된 돼지는 평균 33.79kg의 총 12마리이며 무작위로 4개 그룹으로 나누었다. 각 그룹에는 총 3마리의 돼지가 사용되었다. 1) 단일 PDT 그룹은 Ce6-embedded ISD를 사용하여 한번의 PDT 시술만 진행하였다. 2) 2회 PDT 그룹은 Ce6-embedded ISD를 사용하여 2주간격으로 2회의 PDT를 받았다. 3) 매주 PDT 그룹은 Ce6-embedded ISD를 사용하여 매주 1회씩 PDT 시술을 받았다. 4) 나머지 3마리의 체중 및 연령이 일치하는 건강한 돼지를 대조군으로 사용하였다.



그림 1. 1 대조군과 PDT시술군

모든 돼지에게 고정된 양의 사료(보통 음식, 하루 3kg)를 공급했다. 절차 후 4주에 모든 돼지는 희생시켰다.

단일 PDT, 2회 PDT, 매주 PDT 그룹의 돼지는 호흡 마취 후 Ce6-embedded ISD를 식도와 위문부에 배치시켰다. 이후 PDT 시술을 진행하였다. PDT 시술은 위벽을 4부분으로 나누어 각 200초씩 진행되었다. 모든 돼지에 시술 후 3일 동안 항생제와 진통제를 투여했다.

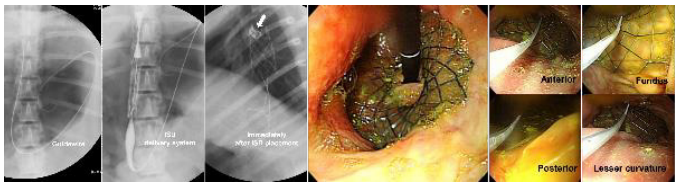


그림 2. 2 PDT 시술과정

3. 연구 결과

Ce6-embedded ISD를 이용한 PDT 시술은 절차 관련 합병증 없이 모든 돼지에서 기술적으로 성공적이었다. 시술이후 4주동안의 추적관찰이 끝날 때까지 생존했다.

각 그룹의 조직학적 검사결과는 그림 3.1 이다. H&E 결과 염증세포 침윤의 정도, MT를 통한 콜라겐 침착정도, TUNEL 양성 침착 수준에서 대조군에 비하여 2회 PDT 그룹 및 매주 PDT 그룹에서 유의미한 증가를 보였다. 또한 단일 PDT 그룹과 비교시에 2회 PDT 그룹 및 매주 PDT 그룹에서 유의미한 증가를 보였다. 반면에 MT를 통한 콜라겐 침착정도와 TUNEL 양성 침착 수준 에서는 2회 PDT 그룹과 매주 PDT 그룹 사이에서는 유의미한 차이가 없었다. Anti-ghrelin 결과에서는 대조군에 비해서 단일 PDT, 2회 PDT, 매주 PDT 그룹에서 유의미한 감소를 보였으며 단일 PDT 그룹에 비하여 2회 PDT, 매주 PDT 그룹에서 유의미한 감소를 보였다. 다만 2회 PDT 그룹과 매주 PDT 그룹을 비교시에는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 즉, 염증세포 침윤의 정도, 콜라겐 침착정도, TUNEL 양성 침착정도에서는 대조군에 비해 증가하는 양상을 보였으며 반대로 Anti-ghrelin의 결과는 대조군에 비해 감소하는 양상을 보였다.

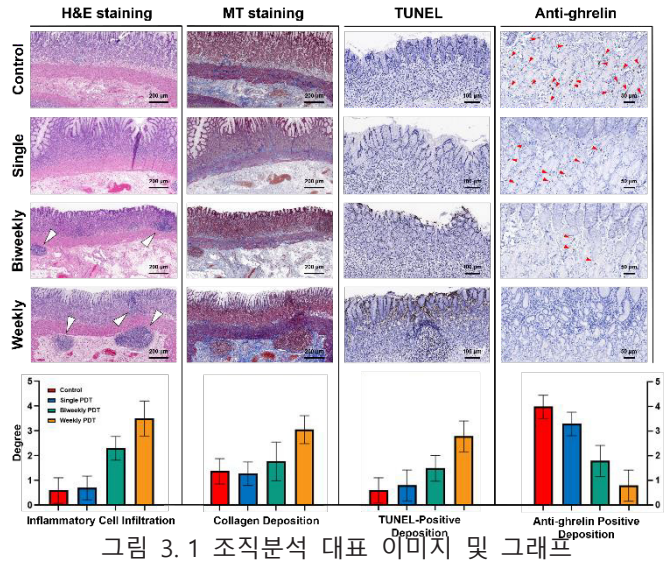


그림 3. 1 조직분석 대표 이미지 및 그래프

돼지의 체중 분석결과는 그림 3.2 과 같다. Ce6-embedded ISD를 이용한 PDT 시술을 받은 돼지들의 체중은 대조군의 데이터와 비교하면 유의미하며 차이를 보였다. 시술 후 2주차까지 대조군에 비하여 단일 PDT, 2회 PDT, 매주 PDT 그룹이 낮은 증가를 보였다. 2주차 이후에는 단일 PDT 그룹은 대조군과 비교하여 유의미한 차이가 없어졌으며, 반면에 2회 PDT 그룹과 매주 PDT 그룹은 4주차까지 유의미한 차이를 보였다. 4주차에 가장 낮은 증가를 보인 그룹은 매주 PDT 그룹이었으며 다음으로 2회 PDT 그룹, 단일 PDT 그룹의 순으로 낮은 증가양상을 보였다.

돼지의 호르몬 변화를 확인한 결과 대조군에 비하여 단일 PDT, 2회 PDT, 매주 PDT군은 1주차까지 그렐린 호르몬 수치가 유의미하게 감소하였으며 렙틴 호르몬 수치는 유의미하게 증가하였다. 다만 1주 이후에 단일 PDT그룹은 대조군과 비교하였을 때 그렐린, 렙틴 호르몬의 유의미한 차이가 없었다.

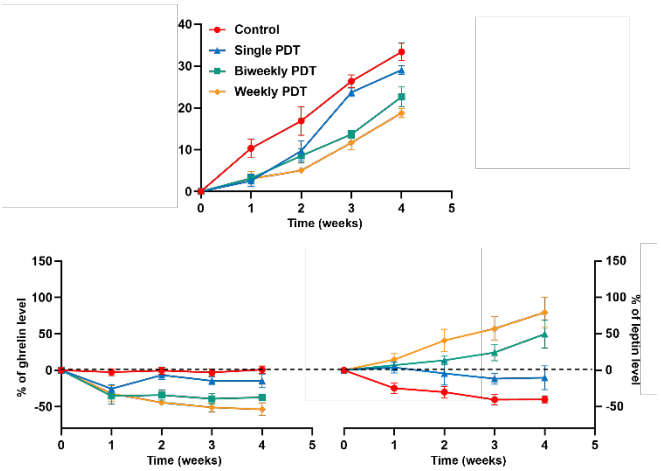


그림 3. 2 체중 및 호르몬 변화 그래프

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업의 지원을 받아 수행하였다. (과제번호: RS-2020-KD000036)

5.참고 문헌

[1] Park, J.H., et al., *A Novel Full Sense Device to Treat Obesity in a Porcine Model: Preliminary Results.* Obes Surg, 2019. **29**(5): p. 1521-1527.

[2] Bakheet, N., et al., *A Novel Intragastric Satiety-Inducing Device to Inhibit Weight Gain in Juvenile Pigs: a Pilot Study.* Obes Surg, 2020. **30**(11): p. 4643-4651.

[3] Luo, Y., et al., *Intragastric satiety-inducing device reduces food intake and suppresses body weight gain in a rodent model.* Surg Endosc, 2021. **35**(3): p. 1052-1057.

[4] Lee, Sanghee, et al. *Photodynamic Methylene Blue-Embedded Intragastric Satiety-Inducing Device to Treat Obesity.* ACS Applied Materials & Interfaces (2022).

[5] Wagner, M., et al., *Methylene blue photodynamic therapy in malignant melanoma decreases expression of proliferating cell nuclear antigen and heparanases.* Clin Exp Dermatol, 2012. **37**(5): p. 527-33.

[6] Nie, Min, et al. *Photodynamic inactivation mediated by methylene blue or chlorin e6 against Streptococcus mutans biofilm.* Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 31 (2020): 101817.

P-214

TTC 염색을 통한 비가역적 전기천공(IRE) catheter 및 Pulse Generator 의 유효성 확인

신주환 [1], 조민수 [2], 강도윤 [2], 남기병 [2], 황창모 [1,3*]
서울아산병원 의공학연구소 [1]
서울아산병원 심장내과 [2]
울산대학교 의과대학 의공학교실 [3]

Validation of irreversible electroporation (IRE) catheter and pulse generator through TTC staining

Juhwan Shin[1], Min Soo Cho[2], Do-Yoon Kang[2], Gi-Byoung Nam[2], Changmo Hwang[1,3*]
Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Seoul, Korea[1]
Divisions of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea[2]
Department of convergence Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea[3]
* hwang.changmo1@gmail.com

Abstract

The purpose of this experiment is to evaluate the performance of the catheter and pulse generator developed for the IRE(IRreversible Electroporation) method that overcomes the disadvantages of the RFA(Radiofrequnecy Ablation) method. Rats were dissected, ire was performed on heart tissue and Sciatic nerve, and TTC staining was performed using 2,3,5-Triphenyltetrazolium Chloride to confirm the damaged area of the tissue according to the applied voltage, thereby check the performance of the developed equipment and confirm the voltage value of the appropriate pulse generator. As a result of the experiment, it was confirmed that in heart tissue need to be inflicted at least 0.5 kV/cm and sciatic nerve need to be inflicted at least 1.5 kV/cm to destroy the tissue. In a future study, the results of histological staining will be confirmed through H&E staining.

1. 연구 배경

기존의 RFA(Radiofrequency Ablation) 방식은 인체 내의 병변에 RF 에너지를 전달하여 병변 주위에 조직에 괴사를 유발하여 부정맥과 같은 질병을 치료하는데 사용된 방법이다. 하지만 RFA 는 여러 가지 한계를 가지고 있는데, 온도기반 조직 괴사 유도 방식의 한계로 공간적 정확도가 떨어지고 목표 조직 이외의 주위 조직의 손상, 혈액 내 노출된 전극에서 발생하는 RF 에 의한 혈전 발생 가능성이 높고, 시술의 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다.

비가역적 전기천공법(IRE, Irreversible Electroporation)이란 전극을 표적으로 하는 조직에 위치시킨 후 매우 짧지만 강한 전기펄스를 전달하여 세포막을 비가역적으로 파괴하여 세포를 죽이는 치료 방법으로써 치료시간이 짧고, 소작영역 내에 중요한 조직은 보존하기에 용이하다는 장점이 있기 때문에 부정맥중재시술, 저항성고혈압치료를 위한 신동맥신경절제술, 종양절제술 등 다양한 분야에서 사용되고 있다.

조직변화 관찰 방법은 기존에 H&E staining, Masson's Trichrome staining 이 널리 사용되고 있으나, 조직의 변성을 효과적으로 관찰하기 위해서는 ablation 후 2~4 주 경과해야 세포외기질을 구성하는 단백질 변성을 확인할 수 있어서 비교적 오랜 시간이 걸리는 문제가 있었다. 이 경우 심장 등의 조직에 적용할 경우 동물 생존률이 낮아서 조직학적 분석이 가능하지 않은 문제가 있어 새로운 분석방법이 요구되었다.

본 연구에서 제안하는 2,3,5- Triphenyltetrazolium Chloride (TTC)를 이용한 염색방법은 미토콘드리아의 탈수소 효소를 염색하기 때문에 ablation 후 즉시 염색 시행이 가능한 장점이 있다.

본 연구에서는 자체적으로 개발한 catheter 와 pulse generator 의 성능을 평가해보기 위해서 랫드를 이용한 동물실험과 TTC 염색을 통해 IRE 에 의한 심장, 좌골신경의 변화를 확인하여 TTC 염색법이 개발한 장비의 성능평가 가능함을 확인해보고자 하였다.

2.연구 방법

2.1 Pulse generator

Pulse generator 의 경우 FTLAB㈜에서 제작한 SPS1000 을 사용하였으며 펄스방식(mono-phasic, bi-phasic), frequency, Pulse 의 수, voltage 등을 조절하여 펄스를 발생시킬 수 있도록 개발되었으며, 선행문헌[1]을 참고하여 표 1 과 같이 pulse 조건을 설정하여 동물실험을 수행하였다.

2.2 전기펄스 카테터 제작

전기펄스 catheter 는 백금-이리듐 합금 재질을 사용하여 2-electrode 를 가지도록 제작되었으며 전극사이의 거리는 0.2mm 로 설계되었다. 고전압 전달용 전선은 멀티루멘 카테터 샤프트의 각각의 루멘 내에 삽입하여 공기 중 방전 발생을 방지하여 pulse generator 에서 발생하는 펄스가 제대로 catheter 끝으로 전달되도록 제작하였다.

2.3 전기펄스 동물실험

동물실험에는 랫드를 해부하여 심장조직, 좌골신경(Sciatic nerve) 조직을 대상으로 IRE 를 진행하였으며, Pulse generator 의 Voltage 설정(그림 2)의 경우 문헌[2]을 참고하여 설정하였다.

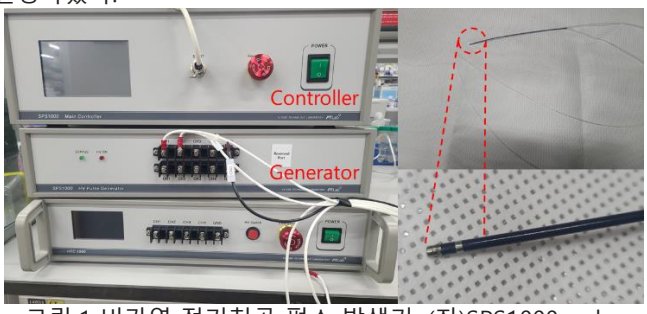


그림 1 비가역 전기천공 펄스 발생기. (좌)SPS1000 pulse generator, (우) 자체 제작된 전기펄스 카테터

Type	bipolar
On time	100us
Period	600us
Pulse number	60
Set number	1

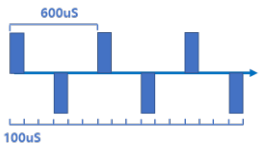
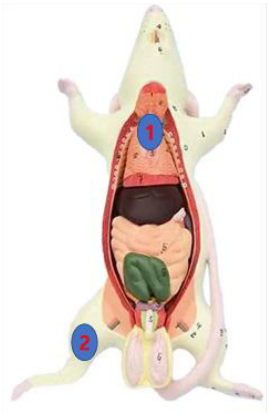


표 1 Irreversible Electroporation Pulse setting



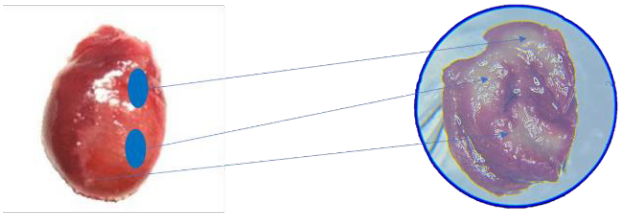
(1) 심장
전기장: 0.25kV/cm,0.5kV/cm, 1kV/cm,2.5kV/cm

(2) 좌골 신경(Sciatic nerve)
전기장: 1.5kV, 3.75Kv 7.5kV

그림 2 IRE 적용 조직 및 pulse voltage setting

2.4 TTC 조직염색 및 조직손상 분석

IRE 를 시행한 조직을 2% 농도의 2,3,5-Triphenyltetrazolium Chloride 를 녹인 인산완충생리식염수(PBS)에 상온에서 30 분간 침지한 후 PBS 로 30 초간 세척하여 조직염색을 완료하였다. 염색된 조직을 실체현미경을 사용하여 이미지를 촬영하였다. 각 조직의 변성된 부분의 같은 배율로 촬영한 조직사진을 ImageJ 프로그램(NIH)을 사용하여 IRE 에 의해 변성된 조직의 면적을 산출하였다(그림 3). 측정된 면적은 전기펄스 조건별로 비교하였다.



Normal tissue : Red
IRE tissue : White

그림 3 TTC 염색후에 조직에 따른 색 변화

3. 연구 결과

3.1 전기펄스 인가 후 조직 관찰(TTC 염색 전)

Pulse 인가후에 조직을 section 한 후 육안으로 조직을 각각 관찰하였을 때 조직의 외표피와 내표피에는 IRE 에 의한 조직의 손상 및 뚜렷한 변화는 관찰되지 않았다.

3.2 TTC 염색결과

IRE 전기 펄스에 의해 변성된 조직은 TCC 염색 후 흰색을 나타내었다. 심장조직에서는 전기장 세기 0.25kV/cm 에서는 IRE 자극에 의한 조직의 변화가 관찰되지 않은 반면에 0.5kV/cm 이상의 IRE 자극후 TTC 용액에 염색했을 때 일부는 하얗게 변하고 일부는 정상조직의 형태의 색이 관찰되었다(그림 4a). 신경조직에서는 1.5kV/cm 에서는 IRE 자극에 의해서 신경조직의 바깥쪽 부분에서만 TTC 용액에 의해 하얗게 변하고 신경조직 안쪽 부분에서는 정상조직의 빨간색 형태의 색이 관찰되었다. 전기장 세기 3.75kV/cm, 4.5 kV/cm 조건에서는 신경조직 바깥쪽 부분과 안쪽 부분 전체적으로 흰색으로 변한 것을 확인할 수 있었다(그림 4b).

3.3 전기장에 따른 심장조직 변성효과 확인

심장조직의 경우 인가 전압에 따라서 TTC 염색된 면적의 차이가 발생하는 것을 눈으로 확인해볼 수 있었으며, 인가된 전기장이 증가할 수록 더 넓은 면적이 TTC 염색된 것을 확인하였다.

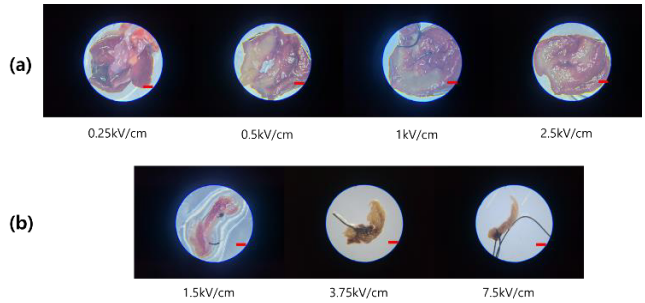


그림 4 자극전압에 따른 TTC 용액에 의한 조직의 변화. (a)심장조직, (b) 좌골신경 (scale bar=2mm)

전기장(kV/cm)	TTC 염색 면적(mm^2)
0.5	**2045**
1.0	**2058**
2.5	**2869**

표 2 심장조직의 voltage 에 따른 TTC 염색 면적

4. 토의 및 결론

IRE 의 경우 아주 짧은 시간 동안 고 에너지를 조직에 가하기 때문에 IRE 시행 직후 육안 또는 전통적인 조직학적 염색법(H&E 또는 Masson's Trichrome staining)으로는 카데터 및 Pulse generator 의 성능을 확인하기 어려운 문제가 있다. 그 이유는 동물이 생존한 상태로 2 주 이상 경과 후 조직학적 염색이 가능하기 때문이다. 이에 비해 TTC 염색은 세포 내 미토콘드리아 손상을 관찰할 수 있어서 전기펄스를 가한 후 즉시 염색하여 변화를 관찰할 수 있는 장점이 있다. 본 연구에서 TTC 염색을 통해서 IRE 에 의한 조직 변성에 의한 치료 효과가 발생했는지 확인할 수 있었다. 조직에 인가된 voltage 에 의한 결과를 살펴보면 심장조직과 0.5kV/cm 이상, 신경조직의 경우 적어도 1.5kV/cm 이상의 전기장이 가해져야 비가역 전기천공이 발생하여 정상적으로 조직을 변성시키는 효과를 볼 수 있음을 확인하였다.

IRE 변성된 조직의 면적을 TTC 로 정량적으로 측정할 수 있으며, 전기펄스 조건, 적용 조직별 특성에 따른 변성영역 자료를 축적하여 치료범위를 예측할 수 있으므로, 부정맥, 고혈압, 암 조직 등 대상 조직에 따른 치료 변수 설정에 응용하여, 향후 보다 정확하고 효율적인 치료에 응용이 가능할 것으로 생각된다. TTC 염색법은 짧은 시간에 정량적 측정에 응용될 수 있는 효과적인 실험기법으로 판단된다.

5. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(RS-2020-KD000148)과 서울아산병원 아산생명과학연구원의 연구비 지원(2021E0008)에 의하여 이루어진 것임.

6.참고 문헌

[1] Stewart, Mark T., et al. "Intracardiac pulsed field ablation: proof of feasibility in a chronic porcine model." Heart rhythm 16.5 (2019): 754-764.

[2] Steiger, Nathaniel A., and Jorge E. Romero. "Pulsed-field ablation: What are the unknowns and when will they cease to concern us?" Journal of cardiovascular electrophysiology 33.7 (2022): 1489-1493.

P-215

TPN 조제를 위한 데이터 분석 및 시각화

권주원[1], 강용원[1], 신현호[1], 김현호[2], 양윤석[1*]

전북대학교 바이오메디컬공학부[1]

전북대병원 신생아 집중치료지역센터[2]

Exploratory Data Analysis and visualization for TPN prescription

Ju Won Kwon[1], Young Won Kang[1], Hyun Ho Shin[1], Hyun Ho Kim[2], Yoon Seok Yang[1]

Biomedical Engineering, Jeonbuk National University, Korea

Department of Pediatrics, Jeonbuk National University Hospital, Korea

[*]ysyang@jbnu.ac.kr

Abstract

Total Parenteral Nutrition (TPN) is a method to provide appropriate nutrition to the preterm birth neonates who need intensive cares. It is important to establish solid procedures to provide accurate nutrient supply for underweight neonates, however, there have been only evidence-based guidelines for estimating necessary amounts of nutrients which are inevitably dependent on different clinical experiences. This study suggests data-driven approach for more reliable and efficient TPN treatment in NICU and developed a set of tools based on discussion and feedback from NICU professionals, which are a rapid TPN prescription tool, digital transformation of EMR data through OCR, and an interactive dashboard for exploratory data analysis and visualization of related information. We used data from 40 patients those are hospitalized for more than 14 days. The developed data-driven tools are expected to realize precise and personalized TPN treatment and NICU procedures. Further study will be extended to machine learning techniques with the help of huge amount of clinical data.

1. 연구 배경

Total Parenteral Nutrition(TPN)은 비 경구 영양법으로 정맥주사를 통해 영양을 공급하는 방법이다. 중심정맥관을 통해 3대 영양소와 전해질, 비타민, 미네랄을 공급하며 특히 저체중 신생아에게 유효하다. 저체중 신생아에게 정확한 농도와 성분을 가진 영양공급을 위한 체계적인 절차의 중요성은 과거부터 꾸준히 인식되어 왔다.

정맥영양의 필요성은 신생아 체중의 증감을 통해 확인할 수 있다. 신생아의 체중은 일정기간 감소하였다가 다시 증가하는 추세를 보이게 된다. 일반적으로 출생 후 7~10일 사이에 몸무게가 증가하게 되고 하루에 10~30g의 몸무게 증가추세를 보이게 되어 총 113.4~198.4g의 증가를 이루게 된다. 체중의 범위는 임신일수에 영향을 받으며, 증가 추세는 제왕절개, 자연분만에 따라 영향을 받게 된다. 적절한 체중 증가가 이루어지지 않으면 향후 건강과 성장에 상당한 영향을 끼치게 된다[1].

또한 저체중 신생아의 경우 불감수분량의 비율이 높아 전해질비정상을 유발할 수 있어 적절한 TPN 공급을 통한 수분 공급이 필수적이다. 하지만 신생아 정맥영양처방의 체계적인 표준 절차가 없고 증거기반의 지침만이 일부 존재하고 있어, 신생아 중환자실 현장에서는 임상의의 경험과 숙련도에 따라 TPN 처방과 효과에 큰 차이가 발생할 수 있다.[2]

본 연구에서는 데이터 기반의 접근을 통해 TPN 처방 및 조제의 정확성과 효율을 향상시키고, 임상의의 직관적 이해와 진단을 도울 수 있는 시각화 도구를 제공하고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1 사용된 데이터

사용된 저체중 신생아데이터는 전북대병원 신생아집중치료실(Neonatal Intensive Care Unit, NICU)에서 제공받아 환자별로 고유식별코드를 부여하고 인적 사항에 관한 정보들은 모두 제외 및 삭제하였다 (총 53명, 출생 체중 기준 1.0kg미만: 23명, 1kg이상 2kg미만: 22명, 2kg이상: 8명). 입원일수는 최장 154일부터 최단 2일까지 다양하며 퇴원 후 재입원한 경우 최초 입원 기간 동안의 데이터만 사용하였다. 체중 변화 추세를 확인하는 데에 필요한 최소 14일 이상 입원일수를 갖는 40명의 데이터만을 최종적으로 사용하였다.

	Before	After
1.0Kg 미만	23	15
2.0Kg 미만	22	18
2.0Kg 이상	8	7
합계	53	40

표 1 환자의 체중에 따른 데이터 분류

TPN에 처방을 위해서는 TPN 처방 이력, I/O sheet, 혈액가스검사 결과가 사용되며, TPN 처방 이력에는 *Dextrose, Lipopid, Primene, 전해질 용액, Multivita, Heparin* 투여량 및 체중 데이터가 포함된다. I/O sheet는 *경구수유량 (Breastfeeding oral), TPN, Lipid, Continuous, Bolus, Urine, Stool* 기록을 포함한다. 혈액가스검사에는 환자 혈액의 *pH* 등의 호흡 및 대사 활동 관련 수치가 포함된다.

2.2 OCR을 이용한 의료데이터의 디지털 변환

TPN 관련 의무 기록 (Electronic Medical Record, EMR)으로부터 연구용 데이터를 추출하기 위해 병원 내 전산시스템에

서 PNG 형식으로 제공되는 이미지 파일을 Tesseract OCR을 활용하여 디지털데이터로 추출 후 사용하였다.

2.3 TPN 성분 조제식 계산기

임상에서 쉽고 빠르게 사용할 수 있도록 엑셀의 행렬 연산 기능을 활용하여 TPN 조제식의 약재 비율을 계산하는 TPN 계산기를 개발하였다. 반복적인 연산과 재조정하는 과정을 단축하여 약재의 비율을 신속하게 산출하도록 하였다.[3]

2. 4 상호작용형 대시보드

저체중 신생아의 개별적인 치료 경과 및 건강 상태를 직관적으로 이해할 수 있도록 plotly 라이브러리 기반 시각화를 진행하였다. 이를 통해 사용자와 상호작용이 가능한 의료 데이터 대시보드를 제작하였다. 이후 대시보드를 WEB 형식이 아닌 EXE파일 형태로 배포를 하여 의료 데이터의 유출과 같은 보안에 대한 위험성을 최소화하였다. 초기 구성 및 효용성을 확인하기 위해 NICU 전담의료진들과의 6개월간의 정기적인 회의를 진행하였다. 그림 1. 은 환자의 성장, 체중 관리를 목적으로 관련 데이터 시각화를 모아둔 대시보드이고 그림. 2는 환자의 건강상태(전해질 농도 등)를 확인하여 TPN 처방을 돕기 위한 목적을 가진 대시보드이다. 상호작용을 통해 NICU 전담 의료진이 필요로 하는 환자 관련 세부 데이터를 확인 가능하도록 구성하였다.

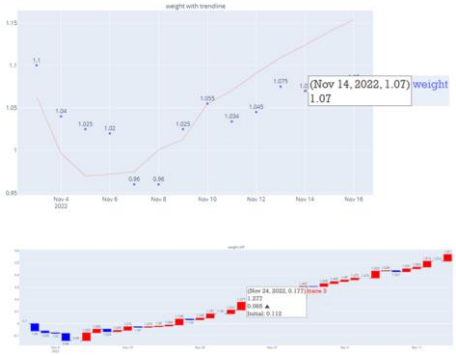


그림 1 성장 및 체중 관리를 위한 대시보드

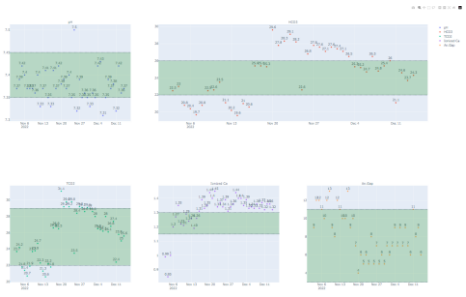


그림 2 TPN 처방을 위한 혈액가스 대시보드

3. 연구 결과

TPN조제를 하는 데에 많은 시간을 투입하는 의사들이 원하는 성분을 입력하면 표 1. 과 같은 연산 과정을 이용해 환자에게 투여할 TPN의 볼륨과 조성비를 빠르게 정확하게 계산할 수 있다. 이를 통해 NICU에서 환자 케어에 집중할 수 있도록 하였다.

기존 조제식 연산	행렬 기반 연산
$2x_1 + 0x_2 + 0x_3 + 0x_4 + 1.75x_5 = NaCl$ 위와 같은 연산 n번 이상 반복 수행	$\begin{bmatrix} Na \\ K \\ Ca \\ P \\ Acetyl \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2 & 0 & 0 & 0 & 1.75 \\ 0 & 2 & 0 & 2 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & .46 & .22 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1.48 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} NaCl \\ KCl \\ Phosten \\ Ca.gluconate \\ Racicrol \end{bmatrix}$ $y = Bx \rightarrow x = B^{-1}y$ 위와 같은 연산 1번 수행

표 1. TPN 계산기 연산 예시

EMR 차트와 IO 시트에 있는 이미지 형태의 원본 데이터를 pytesseract 라이브러리를 사용해 OCR 변환한 결과는 표 2. 와 같다.

EMR(이미지)	OCR 변환 결과(차트)
8.6 0 0 55 5 0 0	03-30 Breastfeeding_o 8.6 TPN 0 Lipid 0 Continous 55 Bolus 5 Transfusion 0 Etc1 0

표 2. OCR을 통한 데이터 변환 예시

개발된 Dashboard는 그림 1, 2. 와 같고 이는 의사가 TPN 조제 지시와 진단 결정을 내릴 때 필요한 다양한 변수들을 간결하고 효과적으로 시각화 하고자 하였다. 한 환자의 상태 변화를 확인하는 데에 용이할 뿐만 아니라 예후를 예측을 하는 데에 도움이 될 수 있다.

본 연구를 통해 개발된 데이터 기반의 도구들은 TPN 처방 및 조제의 정확성과 효율을 향상시키고, 임상의의 직관적 이해와 진단을 도울 수 있을 것으로 기대된다. 향후 데이터 축적을 통해 출생 시 체중 등 주요 특성을 바탕으로 한 환자의 군집 분석 등을 통해 정밀 의료 기술 개발을 시도할 예정이다.

4. 참고 문헌

[1] I. M. Paul, E. W. Schaefer, J. R. Miller, M. W. Kuzniewicz, S. X. Li, E. M. Walsh, and V. J. Flaherman, “Weight change nomograms for the first month after birth,” Pediatrics, vol. 138, no. 6, 2016.
[2] Y.-M. Han, M.-J. Sung, K.-H. Park, and S.-Y. Byun, "Comparison of adverse events due to differences in NICU nursing expertise," Journal of the Korean Society of Neonatology, pp. 345-352, 2011.
[3] C. U. Lehmann, K. G. Conner, and J. M. Cox, "Preventing provider errors: online total parenteral nutrition calculator," Pediatrics, vol. 113, no. 4, pp. 748-753, 2004.

P-216

박동형 ECMO 혈액펌프의 역박동 제어에 따른 혈류역학적 평가

유창영[1*], 강성민[2] 최성욱[1,2]

강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과[1], 강원대학교 기계의용공학과[2]

Hemodynamic Evaluation of Counter pulsation Control in pulsatile ECMO Pump

Changyoung Yoo[1*], Seongmin Kang[2], Seongwook Choi[1,2]

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

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a mechanical device that provides circulatory support and oxygenation to patients who have impaired cardiac and pulmonary function due to heart and lung damage, thereby prolonging their lives. Although ECMO, which supplies pulsatile blood flow, was developed in the past, its lack of counter-pulsation control can lead to continuous cardiac overload, risk of ventricular damage, and concurrent heartbeat with the heart. In this study, the systolic phase of the heart was confirmed using electrocardiography, and blood flow was supplied during diastole to reduce cardiac load. Real-time monitoring of the patient's heart rate and pulsatile ECMO heartbeat was performed using invasive blood pressure monitoring (IBP), and hemodynamic changes were confirmed.

1. 연구 배경

ECMO(Extracoporeal membrane oxygenator)는 심장 및 폐기능이 손상된 환자에게 기계적인 혈류 순환과 산소를 공급하여 환자의 생명을 유지시켜주는 장비이다. VA-ECMO는 심장기능이 저하된 환자에게 산소가 충분히 공급된 혈액을 동맥으로 공급하는 시술이다. 기존 임상에 적용되는 ECMO의 혈액펌프는 원심펌프와 롤러펌프가 사용되며, 이러한 연속류 펌프는 심장의 기능이 온전하지 못한 환자에게 연속적인 혈류를 심장에 공급함으로써 심장 내 혈액이 지속적으로 박출되지 못해 혈전이 형성되거나 LV dilatation 등 합병증이 발생하는 위험이 높다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 기존의 연속류 ECMO를 적용한 환자에게 IABP(Intra aortic balloon pump)를 대동맥에 추가로 시술하여 심장의 이완기에 동작함으로써 심장내 부하를 줄이고 박동혈류를 관상동맥에 공급함으로써 주요 장기 내 혈류 순환량을 증가시키고자 하는 연구가 지속되어 왔다[1]. 그러나 ECMO를 적용중인 환자에게 IABP를 추가로 시술하여 역박동을 통해 환자에게 혈류를 공급하는경우 환자의 혈관에 추가적인 시술을 통해 합병증이 발생할 위험이 높기 때문에 추가로 시술하여도 환자의 생존률을 증가시키지 못한다는 연구결과가 발표되고 있다. IABP를 시술하지 않고 원심펌프의 속도를 가변하여 혈류 박출량을 조절하여 순간적인 박동혈류를 공급하는 연구가 발표되었다. 이러한 박동혈류를 공급하는 원심펌프의 경우 내부 구조가 작은데 비해 높은 혈류량을 박출하기 위해 임펠러의 회전속도를 고속으로 높여 순간적으로 혈류를 공급하기 때문에 혈액에 직접적인 힘이 가해져 혈액이 손상되는 문제점이 있으며 혈액이 지속적으로 손상되는 문제로 인하여 장기간 사용하지 못하기 때문에 임상에 적용이 어렵다[2]. 원심펌프를 사용하지 않고 심장의 부하와 주요장기의 혈류 순환을 증가시키기 위해 최근 개발된 이동식 공압형 박동형 ECMO를 사용하여 충분한 박동혈류를 통해 장기내 혈류순환량을 증가시켰으며 기존의 문제점을 해결하고 모의순환 장치 내에서 심장의 수축신호와 동기되어 일정시간 이후 박동형 ECMO가 혈류를 공급하는 역박동 제어를 통해 정확한 시점에 심장에 혈액을 공급하고자 하였다[1]. 본 연구에서는 모의순호나 장치에서 심장을 모사하는 VAD(Ventriculat assist device)와 ECMO를 혈액회로에 동시에 연결하여 인체의 심장이 수축할 때와 유사한 장치를 구성하여 심장이 수축하는 시점을 실시간으로 입력받아 수축된 신호로 부터 일정시간 지연 후 혈류를 공급하여 박동형 ECMO가 심장에 혈액을 공급하였을 때 발생하는 혈압을 실시간으로 확인하고 이때 발생하는 혈류역학적 변화를 평가하고자 한다.

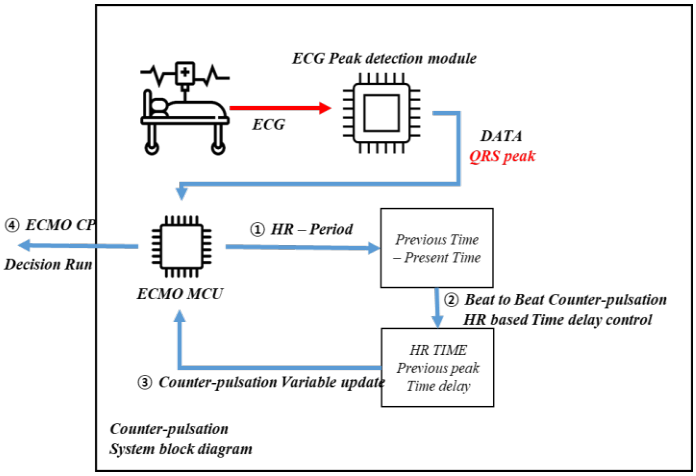


그림 1. 역박동 제어 시스템 블록 다이어그램

2.연구 방법

본 연구를 위해 제작된 박동형 ECMO는 소형 폴리머 재질의 혈액주머니 3개를 직렬로 연결하여 한개의 혈액펌프를 이루고 있으며 고압산소가 입력측 혈액주머니와 중앙 주 혈액주머니 배출 혈액주머니 순차적으로 산소탱크의 고압산소를 전달할 수 있는 공압회로를 제작하여 역류가 발생하지 않으면서 순간적인 박동혈류를 체내에 공급한다. 혈액주머니를 수축시킨 산소는 에어펌프를 사용하여 내부 공기를 산화기로 강제로 배출시킬수 있는 음압을 형성하여 빠르게 혈액주머니를 이완시켜 혈액의 흡입압을 증가시키는 시스템을

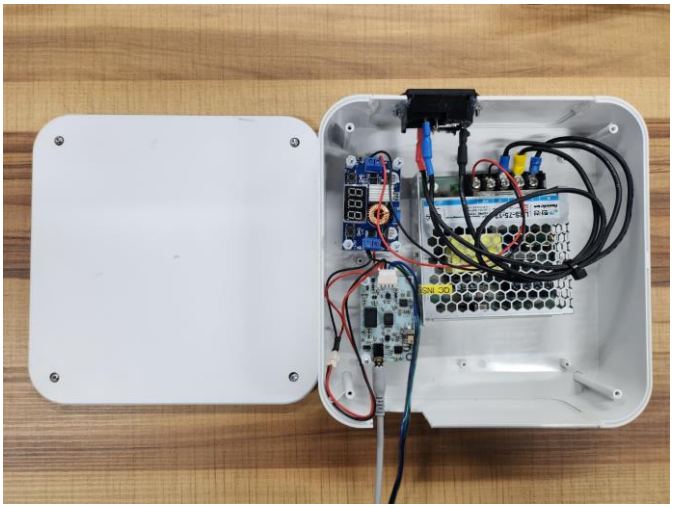


그림 2. 심전도 Counter-pulsation 제어 모듈 시스템

구성하였다. 심장내 부하를 확인하기 위하여 모의순환장치에 심장역할을 모사하는 VAD와 박동형 ECMO를 연결하여 대동맥을 모사하는 Compliance chamber 내부에 형성되는 부하를 확인하였다. 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. 본 연구를 위해 제작된 박동형 ECMO의 제어부는 그림 1번과 같이 심전도는 실시간 데이터를 입력받아 제어되는 알고리즘과 VAD의 동작시점을 감지하여 동작하는 2가지 시스템을 갖추었으며 심전도에 의해 제어되는 알고리즘은 그림 2와 같이 제작된 ECG모듈(P-iECG2, PhysioLab, Korea)를 사용하여 QRS peak를 감지하여 발생하는 디지털 신호를 기반으로 제어가에서 확인 후 일정시간 이후 동작하도록 박동형 ECMO의 펌프 동작시점을 결정하였다. ECMO의 심박수는 심전도 모듈 또는 심실보조장치의 신호의 간격으로부터 판정하였으며 평균적인 심박수 및 VAD의 박동수를 ECMO 제어부의 박동수로 유지하였다. 실험은 심실보조장치와 박동형 ECMO가 모의순환장치 내에서 인체의 정맥압을 모사한 10-20mmHg를 입력받아 동일한 BPM을 설정하여 실험을 진행하였으며, 수축되는 신호와 HR로 부터 0ms ~ 1000ms까지 일정 시간지연을 설정하여 역박동 및 동시박동시 발생하는 유량과 압력을 확인하여 심장내 부하와 발생하는 혈류역학적 에너지의 변화를 확인하였다.

3. 연구 결과

모의순환 장치 내에서 박동형 혈액펌프와 심실보조장치를 연결한 회로를 구성하여 일정 압력조건을 유지하였을때 박동형 ECMO를 동작시켜 변화하는 압력과 혈류를 측정하여 혈류역학적 변화를 확인하였다. 모의순환 장치 내에서 박동형 혈액펌프와 심실보조장치를 연결한 회로를 구성하여 인체의 정맥압인 10-20mmHg를 압력조건을 유지하였을 때 인체의 대동맥 압력을 모사하는 Compliance chamber의 내부 압력은 80-120mmHg가 유지되도록 설정한 후 박동형 ECMO를 동작시켜 변화하는 압력을 확인하였다. 그림 3은 심전도 모듈을 통해 심전도 시뮬레이션 장치를 통해 실시간으로 심전도를 입력받았을때, 심전도와 QRS peak 검출과 그로인해 발생하는 박동형 ECMO의 동작시점을 확인할 수 있었다. Compliance chamber의 내부

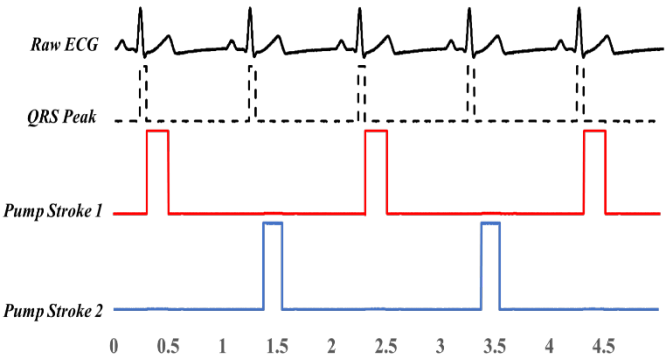


그림 3. 심전도의 심박수와 동일한 박동수로 유지되어 동작하는 박동형 ECMO의 역박동 제어 신호

압력이 인체와 유사한 80 - 120mmHg를 유지하였을 때, 평균 유량은 2L/min 부터 3L/min까지 각 조건을 유지하였으며 추가로 시간지연에 따른 혈압과 박동혈류를 동시에 측정하여 혈류역학적 변화를 확인하였다. 본 연구에서 제시한 새로운 역박동 제어를 통해 기존에 확인이 불가능한 Co-pulsation과 Counter-pulsation을 IBP를 통해 지속적으로 확인이 가능하였으며 이러한 데이터를 기반으로 심장의 수축기에 동시에 동작하여 심장내 부하발생의 위험을 줄이고 이완기에 박동혈류를 체내에 공급하여 심장과의 역박동을 통해 관상동맥에 혈류량을 증가시키도록 하였으며 기존의 박동형 체외막산화기와 다르게 합병증을 줄이는 동시에 실용화 또한 향상될 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부,식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기 연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 1711138314, KMDF_PR_20200901_0159)

5.참고 문헌

[1] Li, Yongnan, et al. "Effect of an intra-aortic balloon pump with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of patients with cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Vol.55, No.3, p.395-404, 2019

[2] Moroi, Morgan, et al. "In vitro evaluation of ECG-synchronized pulsatile flow using the i-cor diagonal pump in neonatal and pediatric ECLS systems." *Artificial organs*, Vol.47, No.7, p.E127-140, 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*, Vol.36, No.7, p.3767-3772, 2022

P-217

IOT기반 고압 산소 챔버 임베디드 시스템 개발 기초연구

서보민[1*], 남상훈[1], 최여은[1], 안혜성[1], 정수빈[1],
신태민[1]연세대학교 의공학과[1]

Basic research on the development of an embedded system for hyperbaric oxygen chamber basedon IoT

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 aims to develop an embedded system for a hyperbaric oxygen chamber for hyperbaric oxygen therapy. Hyperbaric oxygen therapy is a treatment method in which 100% oxygen is breathed in a high-pressure environment to increase oxygen supply to the body. According to Henry's Law, high-pressure oxygen maximizes cellular activity in the body, increases dissolved oxygen, and increases oxygen bound to hemoglobin, resulting in a high therapeutic effect for diseases caused by oxygen deficiency. Hyperbaric oxygen therapy is widely used for the treatment of carbon monoxide poisoning, decompression sickness, diabetes, rehabilitation, immune regulation, cerebral edema, seizures, chronic fatigue, and cancer. However, in the event of an emergency, mistakes may occur due to the nature of the operator or medical personnel having to check the patient in real time and manually controlling the chamber, and the number of chambers that can be operated is limited due to the lack of medical personnel. Therefore, this paper conducted a basic research on the development of an embedded system for hyperbaric oxygen chamber based on IoT.

1. 연구 배경

고압 산소 치료는 고압 환경에서 100% 산소를 호흡하여 체내의 산소 공급을 증가시키는 치료 방법이다. 헨리의 법칙(Henry`s Rule)에 따르면 고농도의 고압산소가 액체 속에 분해되는 가스의 양이 가스의 분압에 비례하고 이를 바탕으로 체내에서 세포 활동을 극대화하게 된다. 이는 헤모글로빈이 도달하지 못하는 혈관에도 산소를 공급하여 산소 부족이 원인인 질환에 높은 치료 효과를 나타낸다. 당뇨병, 잠수병, 일산화탄소 중독, 재활, 면역조절, 뇌부종, 발작, 만성피로, 항암 등 광범위한 분야에 치료가 사용되고 있다. 고압의 산소를 이용하는 의료기기는 의료용 챔버로, 목적과 성능에 따라 여러 가지 챔버가 존재하고 대표적으로는 고압산소챔버(Hyperbaric Chamber)가 존재한다. 고압산소챔버는 앞서 언급한 질병의 치료 효과를 극대화할 수 있기 때문에, 국내뿐만 아니라 해외에서도많은 연구가 진행되고 있다. 그러나 고압산소챔버 내부에서 응급상황 발생시 운용자나 의료인의 실시간 환자 확인 및 수동제어 특성상 실수를 제거하기 어려움이 있고 의료인의 부족으로 병원에서 운용할 수 있는 챔버의 수는 제한되어 있다. 따라서 응급상황시 가감압 자동제어 기술 개발과 실시간 환자 모니터링 기술을 개발할 필요성이 존재한다. 따라서 본 논문에서는 IOT기반 원격진료 및 응급상황가감압 자동제어가 가능한 고압산소챔버 임베디드 시스템 개발 기초연구가 진행되었다.

2.연구 방법

본 연구에서는 추후 개발할 IOT 기반 자동제어 시스템을 위해 BLE통신과 WIFI통신이 가능한 ESP32 Feather V2 (Adafruit,USA)를 사용하였으며, 기체 모니터링을 위해 산소센서, 이산화탄소 센서, 온습도 센서, 압력 센서, 유량 센서를 사용하였으며, 가스 조절을 위해 8개의 솔레노이드 벨브와 2개의 비례제어벨브를 사용하였다. 본 연구에서 사용한 실제 보드의 LayOut은 <Figure 1>과 같다.

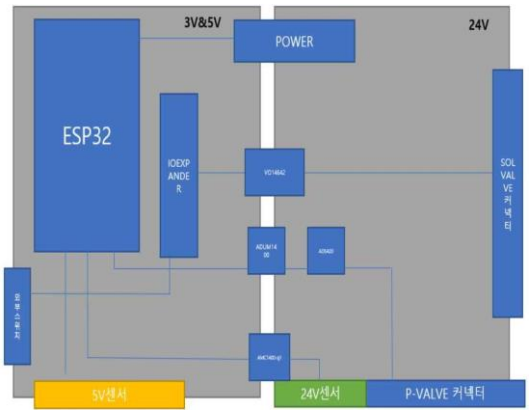


Figure 1. 실제 Board Layout

회로의 안정화를위해 Analog와 Digital부를 Isolation을 하였다. 전원부에서는 Analog와 Digital부를 Isolation하기 위해 24V to 5V DC_DC Conveter IMM0524S05(XP POWER ,UK)를 사용하였으며 입력단에 EMI 필터를 사용하여 노이즈를 제거하였다. MCU와 Analog부를 Isolate하기 위해 ADUM1400(Analog Device, USA)과 ADUM1200(Analog Device, USA) 사용하여 Digital Isolate 되도록 설계하였다.
ADUM1400과 ADUM1200은 Magnetic Coupling 방식으로 디지털 신호를 Isolate한다. 24V 센서와 MCU를 Isolate 해주기위해 Isolated OP-AMP인 AMC1400-Q1(Texas Instruments, USA)를 사용하였다. ESP32 Feather V2의 부족한 GPIO의 확장을 위해 I2C 통신이 가능한 MCP23017(Microchip Technology, USA) 사용했고 외부에서 다양한 기능을 사용할 수 있는 스위치 5개를 설계했으며 MCP23017을 통해 입력을 받는다. 비례제어 벨브의 경우 4~20mA로 벨브의 여닫기 정도를 조절하게 된다. 비례제어벨브를 제어하기위해서 AD5420(Analog Device, USA)를 사용하였고 Daisy Chain Mode를 사용하여 MCU와 SPI통신을 하게 된다. 컴퓨터와 Serial 통신을 이용해서 전류를 조절할 수 있도록 설계했고 D

aisy Chain Mode로 설계된 AD5420은 <Figure 2>과 같다.

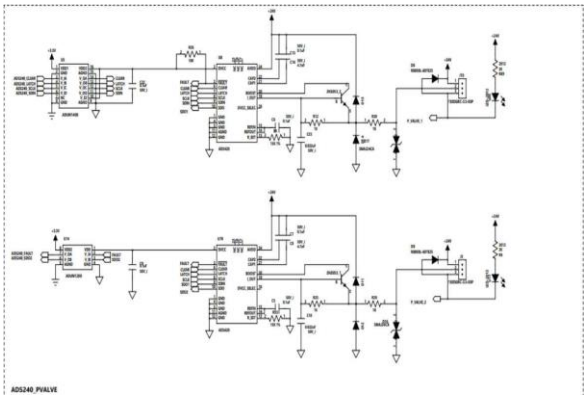


Figure 2. AD5420 Daisy Chain 회로도

Daisy Chain Mode는 연속적으로 체인처럼 연결시키는 하드웨어 결선 방식을 의미한다.본 연구에서 AD5420은 24bit로 동작하고 2개의 AD5420을 사용한다. 따라서 MCU에서 48bit 명령어를 SPI통신을 통해 보내주면 첫번째 24비트 데이터는 첫번째 AD5420의 DATA OUT을 통해 나가고 두번째 AD5420의 DATA 입력단자로 들어가 원하는 동작을 하게 된다. 두번째 24비트 데이터가 첫번째 AD5420의 데이터 입력으로 들어가 원하는 동작을 하게 된다. 메인보드 우측 상단에서 24V 전원을 입력받아 우측 아날로그 부분에서 솔레노이드 벨브 제어와 비례제어 벨브, 24V 센서 동작에 전원이 사용된다. 24V를 Isolated Dc-Dc Converter를 통해 좌측MCU 전원으로 5V를 사용하고 MCU에서 만들어 내는 3.3V러 IO Expander와 디지털부 전원, 5V 센서 동작의 전원으로 사용된다. 실제 사용된 Main Board는 <Figure 3>와 같다.

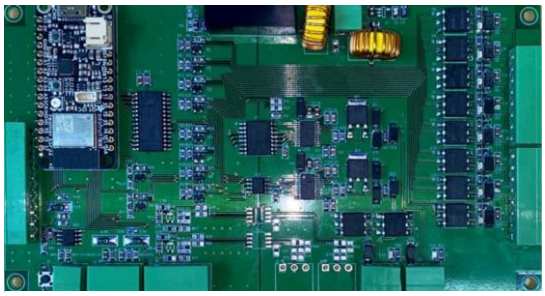


Figure3. 실제 Main Board

3. 연구 결과

고압산소챔버를 사용하는 환자가 꾸준히 증가하고 있으며 고압산소챔버 운용이 가능한 고압 산소센터가 증가하고있다. 고압산소치료는 일산화탄소 중독, 잠수병뿐만 아니라 당뇨병, 재활, 면역조절, 뇌부종, 발작, 만성피로, 항암 등 광범위한 분야로 적용되고 있다. 본 연구에서 사용한AD5420의 정확도 측정을 위해 Digital Multimeter로 전류를측정하여 이론값과 비교를 진행했다. ch1에서는 4.017mA ch2에서는 3.985mA의 출력 나타내고 각각 오차율은 0.43%, 0.36% 오차를 나타내고 있었다. 20mA 출력 명령어를 Serial을 통해 보냈을때 ch1에서 20.010mA, ch2에서 19.995mA 출력을 나타내고 오차율은 각각 0.05%, 0.025% 오차를 나타내었다. 따라서 IOT 기반 원격제어 및 응급상황 가감압 자동제어가 가능한 고압산소챔버 임베디드 시스템 개발기초연구가 진행되었다. 5개의 센서를 통해 챔버 내부를 모니터링하고, 2개의 비례제어벨브와 8개의 솔레노이드벨브를 통해 가스를 제어하고, 5개의 스위치를통해 사용자가 원하는 동작을 한다. 추후 연구로는 IOT기반 제어기술을 원격으로 제어 및 진단이 가능하며 실시간으로 환자를 모니터링 하고 응급상황시 가스 가감압 자동제어 기능으로 가스 가감압이 자동으로 이루어지게 개발할 예정이다. 이로인해 의료인의 실수를 제거할 수 있고 고압산소챔버 운용자가 1인당운용할 수 있는 챔버의 수를 늘려 부족한 의료인 문제를 해결할 수 있을것으로 사료된다.

5.참고 문헌

[1] Jae-Ik Chae1 . Hyun-Woo Jeong2 . Sin-Young Kang "고압산소 챔버의 자동화 시스템 개발." Journal of the Korean Society of Marine Engineering, Vol. 42, No. 4 pp. 318~324, 2018

[2] YeonhoYou, HeeduckKim, HyunKim, et al.,"Clinical applications and contemporary trends ofhyperbaric oxygen therapy inKorea", Journal ofKorean MedicalAssociation, vol.57, no.7, pp.601-606, 2014.

[3] EditGara,"Cell CultureEffects ofAlteredOxygen Levels and Hyperbaric Treatment InVitro",HyperbaricOxygen Treatment inResearch andClinicalPractice:Mechanisms ofAction in Focus,pp. 67-85, 2018.

P-218

전기에너지 파형에 따른 돼지 Bile duct 팬텀의 소작 범위에 대한 연구

안진수[1], 이지호[1], 박기현[1], 이정한[1], 김형식[2*]

건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 BK21플러스의공학실용기술연구소 바이오메디컬공학과[1]

건국대학교 글로컬캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 메카트로닉스공학과[2]

Ablation size of pig bile duct phantom with different electrical waveform.

Jinsu An[1], Ji-Ho Lee[1], Ki-Hyeon Park[1], Jeong-Han Yi[1], Hyung-Sik Kim[2*]

[1] Department of Biomedical Engineering, BK21+ Research Institute of Biomedical Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, Chungju, South Korea

[2] Department of Mechatronics Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, Chungju, South Korea

*hskim98@kku.ac.kr

Abstract

In this study, ablation sizes of pig bile duct phantom were compared according to the different electrical waveform. Phantom is designed to have similar electrical properties, impedance, to porcine bile duct. Porcine bile duct phantom was prepared using 1% concentration of Agarose solution and 0.8% NaCl. At a frequency of 500 kHz, the impedance of the porcine bile duct was 46Ω, and the impedance of the phantom was 48.5Ω. Electrical waveform was used sine wave, square wave, offset sine wave, offset square wave. All of RF ablation was carried out for 60 seconds under the condition of $32V_{rms}$ at 500kHz. Square waves generated a large ablation area, even though they were permitted relatively small watts than the sine waves. Similarly, offset sine wave and offset square wave produced significantly larger ablation areas than sine wave and square wave. The initial power of each electrical waveform was measured as sine wave was 24.19 Watt, Square wave was 22.92 Watt, Offset Sine wave was 23.63 Watt, and Offset Square wave was 24.05 Watt. The time taken to reach 70°C by electrical wave was also measured, and the offset square wave was the shortest.

1. 연구 배경

고주파 열치료는 기존 외과적 절제보다 덜 침습적인 경향이 있기에 심장, 간을 포함한 고형 종양의 절제 및 신장, 폐, 유방, 전립선 및 갑상선 등과 같은 대부분의 연 조직의 병리학 치료를 위한 가장 핵심적이며 필수적인 수술법으로 사용되고 있다[1,4].

RF 절제술은 고온으로 인한 조직의 응고 괴사 현상을 초래한다. 전극을 통해 RF 전류가 인가되면, 바로 옆에 있는 쌍극자 분자(물)는 전류방향으로 정렬된 상태를 유지하려 하며, 교류가 인가되는 만큼 빠르게 진동된다. 전극으로부터 멀리 떨어져 있는 분자들은 주변의 다른 진동하는 분자들에 의해 움직이기 시작한다. 이때, 인접한 분자간에 발생되는 마찰 에너지의 손실은 열에너지로 치환되어 병변부의 온도 상승을 유발한다. 전극과의 거리가 멀어질수록, 생성된 온도는 기하급수적으로 감소된다[2,3].

전극과 접촉되어 있는 병변부의 분자들에 의해 열이 생성되기에 발열의 원천은 세포조직이며, RF 전극 자체는 열원이 아니다[2].

조직의 병리학적 변화를 발생시키기 위해서는 45도 이상에서는 수시간, 50-55도에서는 4-6분 정도가 소요되며, 60-100도 범위에서는 즉각적인 응고 괴사가 발생된다.[5]

생체 조직 모방 팬텀을 사용하면, 균일한 절제 면적과 가열 모양과 범위를 조사함에 있어 유용하다. 일반적으로 폴리아크릴아미드 겔(PAG), 젤라틴, Agarose 등 다양한 물질로 생체 조직 모방 팬텀이 연구되고 있다[1].

일반적으로 고주파 열치료에 사용되는 electrical wave는 500kHz 주변 주파수가 사용되며 0전위 기준으로 변화하는 Sine wave가 사용된다. 본 연구에서는 다양한 형태의 electrical wave를 돼지 CBD 모방 팬텀에 인가하여 절제되는 크기를 비교하고, 70℃까지 상승되는 시간을 비교하고자 한다. 이전 연구에서 개발한 다양한 어플리케이터에서 사용이 가능하며, 실시간 온도 측정이 가능한 전력 증폭 시스템에 대한 연구를 진행하였다.

2.연구 방법

2.1 Agarose를 이용한 돼지 CBD 팬텀 제작

Agarose 와 NaCl을 이용하여 돼지 common bile duct(CBD)와 전기적 특성(임피던스)이 유사한 팬텀을 제작하였다. 증류수에 용해된 1% 농도의 agarose 용액에 NaCl의 농도를 0% 부터 최대 10%까지 변화하며 임피던스를 측정하였다. 임피던스는 Octopus RF Electrode (STARmed 社)를 이용하여 Bi-polar 형태로 측정했다.

돼지 CBD와 가장 유사한 임피던스를 가진 조건은 NaCl 0.8% 였다. 실험에 사용될 500kHz 주파수에서 CBD는 약 46Ω, Phantom은 48.5Ω의 임피던스 값을 나타냈다.

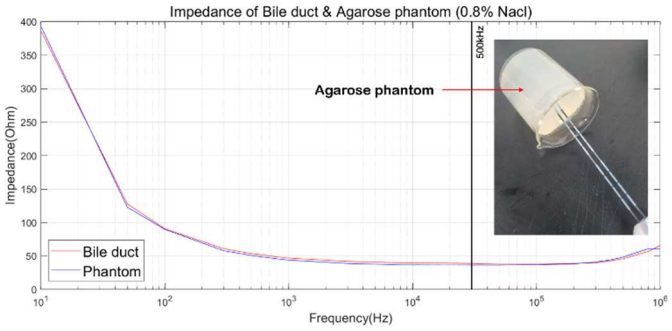


그림1. Bile duct와 Agarose phantom의 임피던스 비교

2.2 파형 차이에 따른 소작 비교

아래 그림 2과 같이 서로 다른 4가지 electrical waveform에 대해 Agarose phantom에서 소작 크기 비교 실험을 진행하였다. RF ablation은 500kHz의 32Vrms의 조건으로 60초 소작이 진행되었다.

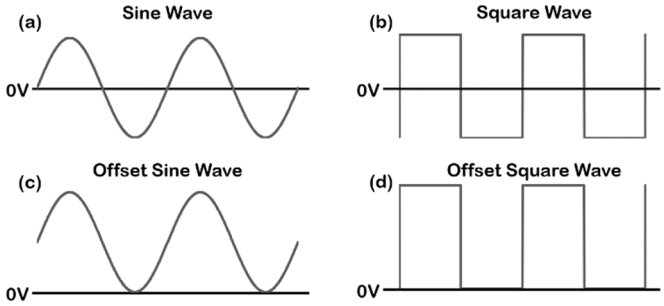


그림2. 실험에 사용된 4가지 electrical waveform

전극의 위치를 동일하게 하기 위해 그림 3과 같이 3D 프린터를 이용하여 30mm x 30mm x 30mm의 케이스를 제작하여 중심에서 소작이 이루어지도록 하였다. 소작 완료 후 중앙부를 전극 방향과 수직방향으로 잘라서 소작 크기 비교를 진행하였다. 소작에 대한 크기 분석은 ImageJ를 이용하며 산출되었다. 각각의 실험은 Serial interface를 통해 PC에서 온도 데이터를 저장하였다.

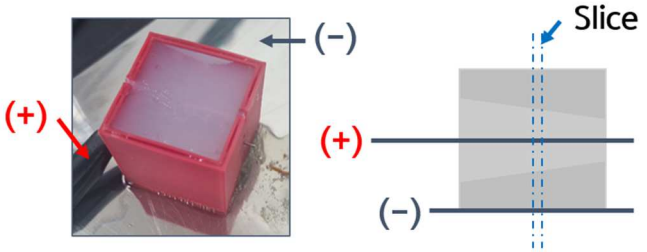


그림3. Agarose phantom을 이용한 소작 실험

3. 연구 결과

3.1 파형 차이에 따른 소작 크기

그림 4에 돼지 CBD를 모방한 Agarose Phantom에서 500kHz, 32Vrms의 electrical wave를 이용하여 60초 동안 ablation한 결과를 나타내었다. Square wave는 Sine wave에 상대적으로 적은 Watt로 인가되었음에도 불구하고 넓은 소작 면적이 생성되었다. 유사하게 Offset Sine wave와 Offset square wave는 Sine wave와 Square wave에 비해 상당히 큰 소작 면적이 생성되었다.

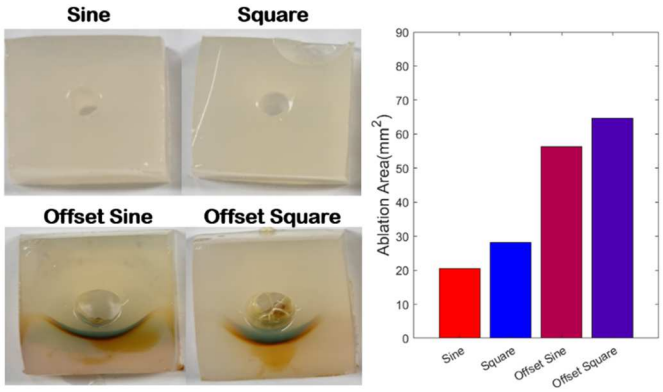


그림4. 4가지 electrical wave를 이용한 Ablation 크기 비교

각 조건에서 인가된 electrical wave의 초기 전력에 대한 파형을 그림 5에 나타내었다. Sine wave는 24.19Watt, Square wave는 22.92Watt, Offset Sine wave는 23.63Watt, Offset Square wave는 24.05Watt로 측정되었다.

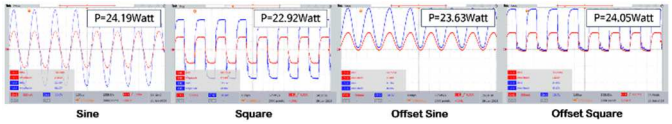


그림5. 4가지 electrical wave의 초기 전력

다만, Offset sine wave와 Offset Square wave는 전극이 Agarose phantom의 H_2O, NaCl와 산화-환원반응을 일으켜, 전극의 손상과 반응물이 소작면에서 생성되었다.

3.2 파형 차이에 따른 병변부 온도 변화

그림 6에서 4가지 electrical wave의 온도 변화그래프를 30초까지 나타내었다.

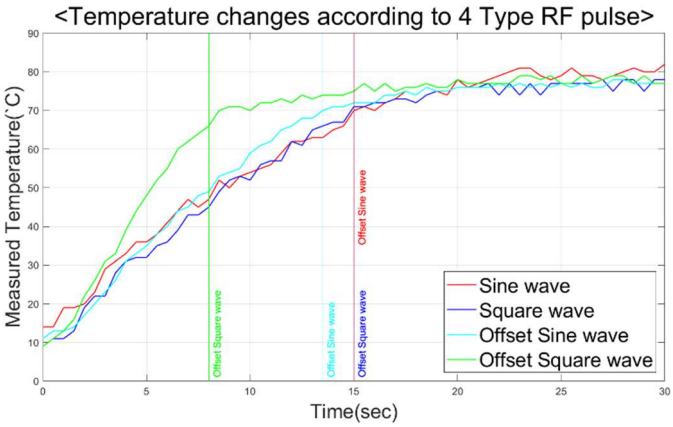


그림6. 4가지 electrical wave의 온도 변화 그래프

Electrical wave 인가 후, Sine wave 및 Square waves는 15초, Offset sine wave는 13.5초, Offset square wave는 8초 경과 시 70℃에 도달하였다.

4가지 electrical wave는 거의 유사한 초기 전력을 나타냈지만, 70℃까지 온도상승에 소모된 시간은 Offset square wave가 가장 짧았다.

4. Acknowledgements

이 논문은 시장친화형 글로벌 경쟁력 확보 제품 개발사업의 지원으로 수행된 것임(2023-00238092).

5.참고 문헌

[1] Bu-Lin, Zhang, et al. "A polyacrylamide gel phantom for radiofrequency ablation." International journal of hyperthermia 24.7 (2008): 568-576.

[2] Hong, Kelvin, and Christos Georgiades. "Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices." Journal of vascular and interventional radiology 21.8 (2010): S179-S186.

[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)". 2005년 소화기연관학회 춘계학술대회

P-219

외상성 뇌손상 환자에서 뇌신경 수초가 인지기능 회복에 미치는 영향: 종단적 연구

김현호[1], 김정훈[2], 최준열[1*]

연세대학교 의공학부[1]

City College of New York, CUNY School of Medicine[2]

The Impact of Myelin Integrity on Cognitive and Functional Recovery in Patients with Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study

Hyun-ho Kim[1], Junghoon Kim[2], Joon Yul Choi[1]

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

CUNY School of Medicine, City College of New York, USA

*jychoi717@yonsei.ac.kr

Abstract

Around 50 million people worldwide suffer from traumatic brain injury (TBI) every year, resulting in cognitive and neurological impairments. Myelin, which is crucial for efficient nerve transmission in the brain, is known to be damaged during TBI, potentially contributing to neurodegenerative diseases. This study utilized ViSTa myelin water imaging to measure myelin water fraction (MWF) values. We compared 15 moderate to severe TBI patients with 30 healthy controls (HC) to investigate myelin damage at 3 months post-injury and correlation between the myelin damage and neurological prognosis at 1 year of post-injury. A significantly lower MWF value was found in TBI patients at 3 months post-injury compared to HC, and a significant positive correlation was observed between the MWF values measured 3 months post-injury and the cognitive recovery rate between 3 and 12 months post-injury. The prognostic prediction model proposed in this study is clinically important as it can help establish treatment guidelines for optimal intervention timing and methods, as well as rehabilitation tailored to the characteristics of each patient in the clinical setting.

1. 연구 배경

전 세계에서 발생하는 외상성 뇌손상(Traumatic Brain Injury) 환자는 매년 약 5천만명으로, 장애를 유발하는 주요원인질환으로 꼽히고 있다[1]. 의학의 발전에도 불구하고, 중등도에서 중증(Moderate to Severe) 외상성 뇌손상의 생존자들은 여전히 일상생활에 상당한 영향을 미치는 장기적인 인지장애 및 신경학적 문제가 발생될 수 있다. 이러한 신경학적 손상을 유발하는 주된 한 가지 요인은 신경 섬유를 절연하고 효율적인 신경전달을 촉진하는 지방물질인 뇌의 수초(Myelin)이다[2].

수초는 신경 자극(Nerve Impulse)의 효율적인 전달에 중요한 역할을 하며 수초의 손실은 인지(Cognition), 운동 협응(Motor Coordination), 감각처리(Sensory Processing)의 심각한 기능 손실로 이어질 수 있다[3]. 외상성 뇌손상에 의한 수초의 손상은 염증반응(Inflammation), 산화적 스트레스(Oxidative Stress) 및 흥분독성(Excitotoxicity)과 같은 분자 메커니즘과 관련되어 있으며, 최근 연구에 따르면 뇌기능 소실 및 알츠하이머병(Alzheimer's Disease)과 같은 신경퇴행성질환 (Neurodegenerative Disease)으로 이어질 수 있다고 보고된다[4].

본 연구에서는 수초 손상과 임상적 예후와의 상관관계를 살펴보기 위해 외상 후 3개월 뒤 수초물(Myelin Water Fraction, MWF) 값과 3개월과 12개월 후에 임상적 지표를 측정하여 회복정도를 관찰하였다. MWF값은 최근에 개발된 ViSTa MWI (Myelin Water Imaging; 수초물영상법)을 이용하였으며, 본 기법은 다양한 연구를 통하여 검증되었다[5]. 수초 손상과 임상적 예후와의 상관관계는 일반선형모델(General Linear Model)을 생성하여 관찰하였다. 이를 통해 임상적 예후를 미리 예측하고 환자에게 최적화된 치료 개입시기와 전략을 세우는 것을 궁극적 목표로 한다.

2.연구 방법

2.1 연구 참여자

본 연구는 City College of New York과 MossRehab의 Institution Review Board 아래서 수집한 MRI 영상으로 진행되었으며, 모든 참가자는 실험전에 연구에 대한 동의서를 제공받았다.

중등도에서 중증의 외상성 뇌손상 후 3개월, 12개월 지난 15명의 환자와 30명의 정상군에서 실험을 진행하였다. 모든 환자는 다음 중 최소 한 가지 기준을 만족하였다. (1) Glasgow Coma Scale 점수 < 13; (2) 일시적 의식소실 ≥ 12시간; (3) 외상 후 기억 상실 ≥ 24 시간

환자와 정상군의 임상적, 생물학적 특성은 Table 1에 정리하였다.

Table 1. 외상성 뇌손상 환자와 정상군의 임상적, 생물학적 특성 및 MWF 값

	외상성 뇌손상 환자 (n = 15)		정상군 (n = 30)
	3개월	12개월	
나이 (년)	30.0 ± 12.6		36.5 ± 10.0
성별 (남자 : 여자)	9 : 6		23 : 7
Rey VL	38 ± 18	46 ± 15	44 ± 10
MWF (%)	2.61 ± 0.29	NA	2.83 ± 0.23

Rey VL: Rey Verbal Learning 테스트, MWF: Myelin Water fraction, NA: not applicable

2.2 MRI 데이터 획득

외상 후 3개월이 지난 환자와 정상군에서 고자기장 3T MRI (Siemens)을 이용하여 ViSTa MWI을 촬영하였다[5]. ViSTa MWI의 시퀀스 파라미터는 다음과 같다. 해상도 = 1.38 x 1.38 x 5 mm^3, 26 슬라이스, TR/TE = 1160/4.5 ms, TI1/TI2/TD = 560/220/380 ms, 획득시간 = 7 분 33 초. MWF값은 과거

논문을 참고하여 추가로 얻은 Proton Density 강조 영상과 ViSTa 데이터로 정량화 하였다[5].

2.3 MRI 영상 처리

뇌 전체의 백색질 MWF 값을 계산하기 위하여 모든 환자와 정상군의 ViSTa MWI을 JHU FA 맵에 ANTs를 이용하여 비선형 등록을 하였다. 백색질 마스크는 JHU FA 맵에서 임계치 값을 이용하여 추출하였다. 전역 MWF 값은 백색질 마스크내에서 모든 복셀의 평균으로 계산하였다.

2.4 임상 예후 지표

임상 예후 예측을 위한 검사는 손상 후 3개월, 12개월에서 2번 진행하였다. 검사지표로서는 언어학습테스트인 Rey Verbal Learning (Rey VL) 테스트를 수행하였다.

2.5 통계 분석

외상 후 3개월에서의 환자의 MWF 값과 정상군의 MWF 값을 비교하기 위해 Mann-Whitney U-test를 수행하였다.

Rey VL 값의 종단적 변화를 관찰하기 위해 Wilcoxon signed-rank test를 수행하였다.

외상 후 3개월에서 환자의 MWF 값을 이용하여 1년이 된 환자의 Rey VL 값의 회복정도를 예측하기 위해 일반선형모델을 생성하였다. 일반선형모델의 독립변수로는 외상 후 3개월에서의 MWF값과 Rey VL 값을 이용하였고, 종속변수로는 Rey VL의 3개월 값과 12개월 값의 변화율을 이용하였다.

3. 연구 결과

3.1. 외상성 뇌손상 후 MWF 값의 변화

Figure 1은 정상군과 외상성 뇌손상 환자의 평균 MWF 맵을 보여준다. 시각적으로 외상성 뇌손상 환자의 MWF 값이 정상군에 비해 낮음을 알 수 있다. 정량적 분석에서 정상군에서의 평균 MWF 값은 2.83 ± 0.23%로 외손상 손상 후 3개월에서의 환자의 MWF 값 (2.61 ± 0.29%)에 비해 통계적으로 유의하게 작아 외상성 뇌손상으로 인해 3개월 후 뇌 전체의 백색질 내에서 수초의 손상이 나타남을 보인다 (Table 1).

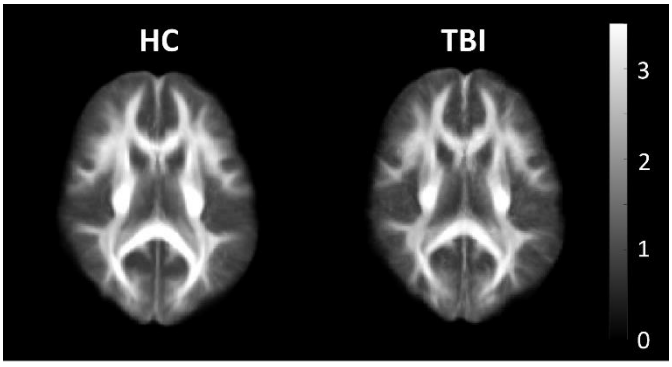


그림 1. 정상군과 외상성 뇌손상 후 3개월이 지난 환자의 평균 MWF 맵

3.2. Rey VL 테스트 결과

Table 1에서 보여주는 것과 같이 Rey VL 테스트의 외상성 뇌손상 후 3개월 후의 값 (38 ± 18) 이 12개월의 값 (46 ± 15)에 비해 유의하게 작다. 이는 Rey VL 기능이 9개월 동안 (대략 21%) 회복되고 있음을 보여준다.

3.3. 예후 예측을 위한 일반선형모델

일반선형모델을 통해 뇌손상 후 3개월 에서의 백색질 내의평균 MWF 값이 Rey VL test의 9개월 간의 회복정도와 유이한 상관관계를 보임을 검증하였다 (p = 0.027, SE = 0.917, tStat = 2.520). 다음은 Rey VL 회복 정도와 MWF을 이용한 일반선형모델의 결과이다.

$$\boldsymbol{Rey\,VL\,slope} = \mathbf{2.32} \cdot \boldsymbol{MWF_3} + \mathbf{0.02} \cdot \boldsymbol{Rey\,VL_3} + \mathbf{-5.83} \cdot \boldsymbol{IC}$$

4. 연구 고찰

본 연구에서는 중등도에서 중증 외상성 뇌손상 후 3개월 후 백색질의 MWF 값이 정상군에 비해 유의하게 감소한 것을 보였으며, 3개월에서의 MWF값이 9개월 후 Rey VL 테스트의 회복정도와 유의한 양의 상관성을 갖는 것을 검증하였다.

중등도 이상의 외상으로 인해 3개월 동안 신경영양인자 (Neurotrophic factor)의 감소 등이 희소돌기아교세포 전구체 세포(Oligodendrocyte Precursor Cell)의 증식 및 분화를 방해하여 적절한 수초의 회복(Remyelination)을 제한하게 되면서, secondary injury를 유발된 것으로 사료된다[4].

외상 후 수초의 양이 높은 환자는 Rey VL 회복율이 더욱 높았으며, 백색질의 수초 손상 및 감소가 뇌의 고등기능인 학습 및 기억 기능에 장애를 일으키고 뇌의 기능 회복의 상대적 저하까지 이어질 수 있음을 시사한다. 과거 연구에서 백색질 수초이 손상이 주의력, 기억력 및 집행 기능의 손상과 관련이 있다는 보고가 있었으며[6] 다발성 경화증과 외상성 뇌손상을 포함한 다양한 신경학적 상태에서 축삭 기능 이상과 수초의 손상이 신경변성(neurodegeneration)을 유발함과 동시에 인지 기능 장애를 유발했다는 연구결과와 일치한다[7].

5. Acknowledgements

6.참고 문헌

[1] James SL, Theadom A. “Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016” *Lancet Neurol*, Vol 18, No 1, p. 56-87, 2019.

[2] Carney N, Totten AM "Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition" *Neurosurgery,* Vol 80, No 1, p. 6-15, 2017.

[3] Filley CM, Fields RD. "White matter and cognition: making the connection” *J Neurophysiol,* Vol 116, No 5, p. 2093-2104, 2016.

[4] Armstrong RC, Mierzwa AJ. "Myelin and oligodendrocyte lineage cells in white matter pathology and plasticity after traumatic brain injury” *Neuropharmacology,* Vol 110, p.654-659, 2016.

[5] Oh, S-H, Bilello M. “Direct visualization of short transverse relaxation time component (ViSTa)”, *Neuroimage*, Vol 83, p.485-492, 2013.

[6] Kraus MF, Susmaras T, "White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study" *Brain,* Vol 130, No 10, p. 2508-2519, 2007.

[7] Rahmanzadeh R, Lu PJ, "Myelin and axon pathology in multiple sclerosis assessed by myelin water and multi-shell diffusion imaging" *Brain,* Vol 144, No 6, p. 1684-1696, 2021.

P-220

의료용 스마트 볼라양극성(Bolaamphiphilic) 재료의 연구

안흐니바야르 바트델게르[1], 이순규[2], 이승민[2], 박상건[3,*]
[1]창원대학교 문화융합기술협동과정
[2]창원대학교 스마트제조융합협동과정
[3]창원대학교 메카융합공학과

The investigation of smart Bolaamphiphilic materials for medical applications

Batdelger Ankhnybayar[1], Soon-Gyu Lee[2], Seung-Min Lee[2], Sang-Geon Park[3,*]
[1]Department of Culture and Convergence Technology, Changwon National University, Korea
[2]Department of Smart Manufacturing Engineering, Changwon National University, Korea
[3]Department of Mechatronics Convergence, Changwon National University, Korea
[*]sgpark@changwon.ac.kr (S.-G.Park)

Abstract

Amphiphilic molecules are a fascinating area of study because of their highly branching or single-chain architecture, numerous functional groups on the periphery, and relevant features for a wide range of applications. Self-assembling bipolar amphiphiles have been used to develop a wide range of nanostructures with diverse morphologies and properties. Researchers have been exploring strategies to rationally design bipolar bolaamphiles for decades because their self-assembly on metals and metal oxides is critical for medical purposes. At the molecular level, the self-assembly of bipolar amphiphilic materials into various nanostructures on metal oxides (indium tin oxide) was investigated. By successfully fabricating BASAMs on ITO surfaces, we demonstrate that BASAMs can be used as smart biolayers to increase the efficiency of medical device.

1. Background

Bolaamphiphilic (BA) self-assembled architectures made of organic building blocks have received a lot of attention due to their low density, high ductility, and, most importantly, the ability to precisely tune their compositions, topologies, and functions. They have intriguing uses in electronics, catalysis, medication delivery, and membranes for separation and filtration.

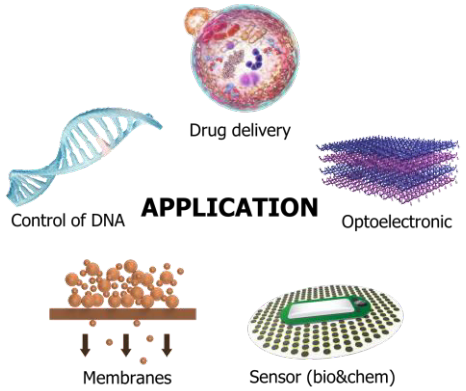


Figure 1. BA materials application

Despite the benefits mentioned above, great emphasis has been placed on the production of sheet-like organic nanomaterials. However, their creation mechanism and functionalization have yet to be thoroughly investigated.

Clearly, it is extremely desirable to establish a simple molecular design technique for producing organic nanosheets with a variety of compositions, topologies, and functionalities, as organic nanosheets with lateral sizes ranging from a few hundred nanometers to several microns have been created through the self-assembly of tiny molecules driven by several noncovalent interactions (stacking, multiple hydrogen bonds, metal coordination, and charge transfer interactions). Significant efforts have been made to create dependable and applicable pathways for freestanding single-layered 2D nanosheets. BA, also known as bola form detergents, two-headed amphiphiles, and bipolar amphiphiles, are composed of two hydrophilic headgroups coupled to the ends of a hydrophobic skeleton. The name comes from the word bola, which refers to a weapon made of a long rope or thong with heavy metal balls at the end that is used for tossing towards and entangling animals (Figure 2).

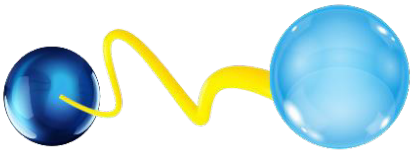


Figure 2. BA materials structure

Despite some impressive studies on organic multilayered nanosheets via BA self-assembly, attempts to investigate the relationship between the structures of BAs and the formed 2D sheet-like self-assemblies for precisely engineering 2D nano sheets have been comparatively few and limited in scope. Furthermore, the capacity to create BAs with various chemical configurations may allow future research into the structural properties of 2D nanosheets and inspire potential applications. In the presence of tetramethyl guanidine, the initially carboxylic-acid-terminated BAs were transformed into anionic BA. Interestingly, varying the stacking strength and including photoresponsive moieties in the mesogenic core of anionic

BAs had no effect on the creation of single-layered nanosheets. The terminal carboxylic moieties are then transformed into alkyl groups, shielding electrostatic repulsion and creating 2D multilayered nanosheets. Furthermore, irregular aggregates of anionic BAs developed when anionic BAs were precisely designed with no stacking or hydrogen-bonding interactions. These findings clearly demonstrate the significance of electrostatic repulsion provided by the two negatively charged ends of anionic BAs producing single-layered 2D nanosheets. Finally, the intrinsically charged 2D nanosheets allow for the electrostatic deposition of oppositely charged metal nanoparticles.

2.Research method

SAMs on the ITO surface were prepared as described previously. Self-assembling molecules mercaptoundecanoic acid, and 3-mercaptopropionic acid were adsorbed onto clean ITO surfaces for 24 h from a 2 mM solution in one of the following solvents: toluene, chloroform, benzyl alcohol, and acetone. To remove weakly adsorbed species, the surfaces were rinsed with copious volumes of the relevant solvent, dried in nitrogen, and then annealed at 150 C for 5 minutes in air to encourage the development of stable covalent bonds. After that, the annealed SAM-modified surfaces were thoroughly washed with water to eliminate any potential multilayers and weakly attached molecules. Following that, the surfaces were nitrogen-dried. All of the films were made right before use. All the process was carried out under ambient conditions without encapsulation(glovebox). Contact angles with Milli-Q water were measured by sessile drop method using a Pheonix 300 goniometer. The every contact angle value presented here is the mean of at least three observations taken from different substrates. Samples for AFM were sonicated for 5 min in isopropyl alcohol and dried under an N2 stream immediately prior to the analysis. AFM examination was performed using an XE-100 microscope to display the morphology and assess the roughness of the deposited samples (modified ITO by BASAM) (Park Systems, Changwon, Korea).

3. Results and discussion

The aim of this work was to optimize BA surface modification conditions to create well-ordered, scalable SAMs on ITO surfaces for optoelectronic applications. The head and tail groups of BASAM are hydrophilic and the alkyl chain is a hydrophobic solute. First in this study employed non-polar solvents such as toluene and chloroform and polar solvents such as ethanol, benzyl alcohol, and acetone for comparison. MUA-BASAM dissolved in different solvents and formed on the surface of ITO showed different experimental results in terms of surface morphology, water contact angle, and work function. From our experimental results, the high water contact angle of MUA-BASAMs formed with different solvents on the surface of ITO was of great interest. MUA- BASAM contains a functional group that can be connected to the surface of ITO by its head and tail functional group, and while dissociates in solution and is charged with a negative charge in its head and tail groups .

Based on this, when MUA-BASAMs are formed on the surface of ITO, there is a possibility of contact between the head and tail groups, and this may be due to the high value of the water contact angle. The water contact angles of ITO modified by MUA- BASAM were between 50 and 60 degrees, and the highest value was ethanol and the lowest value was chloroform, which was directly inversely related to the dielectric constant of the solvent.

In other words, dissolving and forming MUA-SAM with a solvent with a low dielectric constant may produce a better-quality SAM than dissolving and forming with a solvent with a high dielectric constant. The solvent dielectric constant measures its ability to separate or dissolve charged particles, which is an important factor in controlling chemical reactions in a solution. The surface roughness was increased by forming MUA-BASAM on the bare ITO surface according to the surface morphology. Granule size, height, diameter, and agglomeration varied depending on the solvent. The morphology of MUA-BASAM formed by polar solvents was less rough and with a larger grain size, while the surface morphology formed by non-polar solvents was rougher, with a smaller grain size and higher density.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2021R1F1A1061444).

This research was funded by convergence research financial program for instructors, graduate students and professors in 2023.

5.References

[1] D. Mandler and S. Kraus-Ophir, “Self-assembled monolayers (SAMs) for electrochemical sensing,” Journal of Solid State Electrochemistry, vol. 15, no. 7–8, pp. 1535–1558, Jul. 2011.

[2] L. Azizova et al., “Parameters controlling octadecyl phosphonic acid self-assembled monolayers on titanium dioxide for anti-fouling biomedical applications,” Applied Surface Science, vol. 604, p. 154462, Dec. 2022.

[3] H.-Y. Nie, “Self-assembled monolayers of octadecylphosphonic acid and polymer films: Surface chemistry and chemical structures studied by time-of-flight secondary ion mass spectrometry,” Surface and Interface Analysis, vol. 49, no. 13, pp. 1431–1441, Sep. 2017.

[4] D. Kim, A. W. H. Lee, J. I. Eastcott, and B. D. Gates, “Modifying the Surface Properties of Indium Tin Oxide with Alcohol-Based Monolayers for Use in Organic Electronics,” ACS Applied Nano Materials, vol. 1, no. 5, pp. 2237–2248, Apr. 2018.

[5] N. Nuraje, H. Bai, and K. Su, “Bolaamphiphilic molecules: Assembly and applications,” Progress in Polymer Science, vol. 38, no. 2, pp. 302–343, Feb. 2013.

[6] K. Rahme, L. Chen, R. G. Hobbs, M. A. Morris, C. O’Driscoll, and J. D. Holmes, “PEGylated gold nanoparticles: polymer quantification as a function of PEG lengths and nanoparticle dimensions,” RSC Adv., vol. 3, no. 17, pp. 6085–6094, 2013.

[7] P. Dhasaiyan and B. L. V. Prasad, “Self-Assembly of Bolaamphiphilic Molecules,” The Chemical Record, vol. 17, no. 6, pp. 597–610, Nov. 2016.

Exosome-GCC2 for the Early Diagnosis of Lung Adenocarcinoma: A Multicenter Trial

Byeong Hyeon Choi, PhD[1,2], Hyonggin An, PhD[3], Sukki Cho, MD, PhD[4,5], Sungsoo Lee, MD, PhD[6], Hyeong Ryul Kim, MD, PhD[7], Jong Ho Cho, MD, PhD[8], Ok Hwa Jeon, PhD[2,9], Hyunku Shin, PhD[10], Yeonho Choi, PhD[10, 11], and Hyun Koo Kim, MD, PhD[2,9]

[1]Korea Artificial Organ Center, Korea University, Seoul, Republic of Korea

[2]Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Guro Hospital College of Medicine, Korea University, Seoul, Republic of Korea

[3]Department of Biostatistics, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

[4]Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

[5]Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea

[6]Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

[7]Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

[8]Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

[9]Department of Biomedical Sciences, College of Medicine, Korea University, Seoul, Republic of Korea

[10]Exopert Corporation, Seoul, Republic of Korea

[11]Department of Biomedical Engineering, Korea University, Seoul, Republic of Korea

Introduction

Early diagnosis of lung cancer is important for patients to receive optimal treatment as early as possible and could improve survival rates. Emerging evidence suggests that tumor-derived exosomes (exo) cargo offer an attractive platform for developing cancer-specific biomarkers. We previously reported the identification of GRIP and coiled-coil domain-containing 2-enriched exosomes (exo-GCC2) as a promising biomarker for lung adenocarcinoma in a pilot study. In this multicenter study, we explored the diagnostic and therapeutic potential of exo-GCC2 in early-stage lung adenocarcinoma.

Methods

A total of 470 blood plasma samples (150 healthy controls and 320 patients with lung adenocarcinoma) were retrospectively obtained from five institutions. Exosomes were isolated by size exclusion chromatography, and exo-GCC2 was quantified by enzyme-linked immunosorbent assay. The effect of exo-GCC2 on lung cancer cell proliferation was investigated in vitro and in vivo.

Results

Exo-GCC2 concentration was significantly higher in patients than that in controls, with an area under the curve (AUC) of 0.856 (95% confidence interval [CI], 0.820–0.886). In patients at TisN0-T1miN0 stages vs. controls, the AUC was 0.802 (95% CI, 0.734–0.859). The association between exo-GCC2 and lung adenocarcinoma remained after adjustment for pathological TNM stage and tumor location in the left lower lobe. Immunohistochemical staining revealed that GCC2 expression was significantly higher in lung adenocarcinoma tissues than in the controls ($p < 0.001$). Furthermore, exo-GCC2 enhanced cancer cell proliferation and accelerated tumor growth and lymph node metastasis.

Conclusion

We identified exo-GCC2 as a potential diagnostic marker for very early-stage lung cancer. exo-GCC2 represents a promising therapeutic target for lung adenocarcinoma and may be quantified as key molecules in the progression of lung adenocarcinoma.

TNF-α/IFN-γ로 유도된 HaCaT cell의 염증반응에서 펄스형 전자기장 (PEMF) 자극에 따른 세포 독성 평가 및 NF-κB 발현 억제 효과

김준영[1] · 박창순[1] · 박찬호[2] · 이용흠[1]*

연세대학교 소프트웨어디지털헬스케어융합대학 의공학과, 의료전자기시스템연구실[1]

연세대학교 원주의과대학 해부학교실[2]

Evaluation of cytotoxicity and inhibition of NF-κB expression following PEMF stimulation in inflammatory response of HaCaT cells induced by TNF-α/IFN-γ

Jun Young Kim, Chang Soon Park, Chan Ho Park, and Yong Heum Lee*

Biomedical Electromagnetic System Laboratory, Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

Department of Anatomy, Yonsei University Wonju College of Medicine, Korea

*koaim@yonsei.ac.kr

Abstract

The purpose of this study was to observe cytotoxicity in human keratinocytes stimulated against the infectious cytokines TNF-α and IFN-γ, and to observe the expression of NF-κB due to IkB phosphorylation to confirm the mechanism of inhibiting the expression of inflammatory cytokines. As a result of cell viability analysis, differences in PEMF stimulation time were observed little by little after 30 minutes, 1 hour, 2 hours, 3 hours, 4 hours, 5 hours, 24 hours, and 48 hours, but there was no statistical significance according to PEMF stimulation time for each time ($p>0.05$). There was also no statistically significant difference in the results of the time-to-time comparison between the control group (Naive) without PEMF stimulation and the group with PEMF stimulation ($p>0.05$). A statistically significant increase in expression of NF-κB p65 was observed in the TNF-α/IFN-γ pre-treated group, regardless of the presence or absence of PEMF stimulation ($p<0.01$). However, when PEMF stimulation was applied after pre-treatment with TNF-α/IFN-γ, a significant decrease in NF-κB p65 expression was observed compared to the group without PEMF stimulation ($p<0.01$), and there was no significant difference in expression from the group not stimulated by TNF-α/IFN-γ ($p>0.05$). Based on the above research results, PEMF stimulation has little effect on the survival rate of keratinocytes in humans and can effectively reduce the inflammatory response due to the expression of inflammatory cytokines.

1. 연구 배경

피부는 외부환경 또는 물리적, 화학적 자극으로부터 인체를 보호하는 물리적 장벽의 역할을 수행한다. 중층편평상피로 구성된 바깥층 표피를 형성하는 피부각질형성세포는 항원에 직접적으로 노출되어 있으며, 다양한 사이토카인(cytokine)과 케모카인(chemokine) 등의 염증성 매개인자를 생성하여 염증반응과 면역반응에 관여한다[1]. 피부각질형성세포가 외부 스트레스 요인에 지속적으로 노출되면 외부 항원에 대한 저항성이 크게 저하되고, Tumor necrosis factor(TNF)-α, Interferon(IFN)-γ와 같은 전염증성 사이토카인의 과다 분비로 인해 염증이 발생된 병변으로 T-cell과 백혈구의 침윤이 유도된다[2]. 뿐만 아니라, 피부 기질 형성장애 및 손상된 피부나 병변의 치유 속도가 감소되어 아토피성 피부염과 같은 만성 염증성 피부질환의 발병률이 높아질 수 있다[3]. 그러나, 현재까지 통용되는 약물치료의 경우, 완치가 불가능하며 약물 내성에 의한 호전도가 점차 감소함으로써 약물 투입량 증가에 따른 다양한 부작용을 초래할 수 있다[4]. 따라서 약물치료의 한계를 극복할 수 있는 새로운 대체 수단에 대한 연구가 필요하다.

본 연구에서는, 선행 연구를 통해 항염 및 조직재생에 효과가 있음이 규명된 Pulsed electromagnetic fields (PEMF) 자극을 통해 인간 피부 각질형성세포에서 염증성 사이토카인의 발현 조절 여부를 통한 항염 효과와 PEMF 자극이 세포 독성에 미치는 여부를 관찰하여 전자기장 자극의 부작용 여부를 관찰하고자 하였다. PEMF 자극 시간이 각질형성세포에 미치는 생존율 감소 여부를 확인하기 위해 CCK-8 assay 를 수행하였고, 이를 바탕으로 염증성 사이토카인 자극에 의한 염증인자 발현 억제 효과를 확인하기 위해, 거의 모든 동물세포에서 발견되며 염증반응의 주요 역할을 수행하는 NF-κB signaling 을 관찰하였다[5].

연구 결과, PEMF 자극에 대한 세포 독성 결과 및 NF-κB 발현도의 유의한 차이가 나타나 이를 보고하고자 한다.

2. 연구 방법

Human, Adult, low Calcium, High Temperature(HaCaT) cell은 Dulbecco's modified Eagle's medium/F12(DMEM/F12) 배지를 사용하여 5% CO_2 조건의 Incubator에서 배양하였다. 세포 생존율 측정을 위해 HaCaT cell을 96well plate에 1×10^4 cells/well로 100μl씩 분주하여 24시간 동안 5% CO_2, 37 ℃ Incubator에서 배양한 뒤, PEMF 자극(50Hz, 30% duty rate, Avg 10mT)을 조사하였다. 자극 시간은 30분부터 48시간까지 순차적으로 늘렸으며, 각

시간별 PEMF 자극이 완료된 세포들은 96well plate에 분주하였다. 이후, WST-8(CCK-8, Dojindo, Tokyo, Japan)을 각 well에 10μl씩 넣어 5% CO_2, 37℃ Incubator 에서 1시간동안 배양하였다. 마이크로 플레이트 리더기(Softmax pro)에서 450nm의 흡광도를 측정하여 세포 생존율에 대한 결과를 얻을 수 있었고, 세포 생존율의 경우 대조군에 대한 백분율을 사용하여 다음과 같은 수식에 따라 계산하였다 [cell viability (%) = 100 × (absorbance of control(Naive) group)/(absorbance of PEMF treated group)]. NF-κB signaling을 관찰하기 위해 TNF-α/IFN-γ (10ng/ml)을 24시간 동안 5% CO_2, 37 ℃ Incubator에서 전처리한 뒤, lysis buffer에 넣어 단백질을 추출하였고, BCA kit를 이용하여 단백질을 정량화 한 뒤, 표적 단백질의 발현도를 측정하였다.

3. 연구 결과

PEMF 자극 시간에 따른 HaCaT cell의 세포 독성을 평가하기 위해, PEMF 자극(50Hz, 30% duty rate, Avg 10mT) 유/무에 대한 변수를 제외하고 모든 변인을 통제하였다. 실험은 각 시간별 3회씩 독립적으로 수행되었으며, CCK-8 assay 결과로 나타난 흡광도를 계산하여 세포 생존율을 분석하였다. PEMF 자극시간 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 24시간 및 48시간 이후, 그룹별 편차에 따른 차이가 조금씩 관찰되었으나, 각 시간별 PEMF 자극 시간에 따른 통계적 유의성은 나타나지 않았으며($p>0.05$), PEMF 자극이 인가되지 않은 대조군(Naive)과 PEMF 자극이 인가된 그룹에서의 시간별 비교 결과에서도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다($p>0.05$). 그 결과, PEMF 자극 48시간 까지 HaCaT cell의 생존율에 영향을 미치지 않는다는 결론을 얻을 수 있었다 (그림 1).

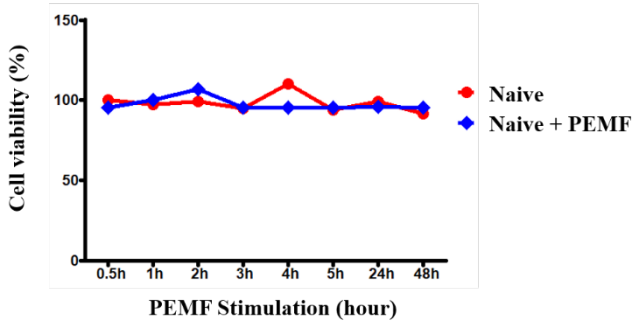


그림 1. PEMF 자극 시간별 HaCaT cell 생존율 분석 결과

TNF-α/IFN-γ로 자극된 HaCaT cell에서 전염증성 사이토카인의 발현을 관찰하기 위해 NF-κB p65의 단백질량을 α-tubulin의 단백질량에 대비하여 분석하였다. PEMF 자극의 경우, 동일하게 50Hz, 30% duty rate 및 Avg 10mT의 자속밀도로 자극되었으며, 모든 그룹은 총 1시간동안 PEMF 자극에 노출되었다. 그 결과, TNF-α/IFN-γ 전처리된 그룹에서 PEMF 자극 유/무에 상관없이, 전처리 되지 않은 그룹에 비해 통계적으로 유의한 NF-κB p65의 발현량 증가가 관찰되었다($p<0.01$). 그러나, TNF-α/IFN-γ로 전처리 후, PEMF 자극을 인가하였을 때, PEMF 자극이 인가되지 않은 그룹보다 NF-κB p65의 유의한 발현량 감소가 관찰되었으며($p<0.01$), TNF-α/IFN-γ로 자극되지 않은 그룹과 유의한 발현량 차이를 보이지 않았다($p>0.05$).

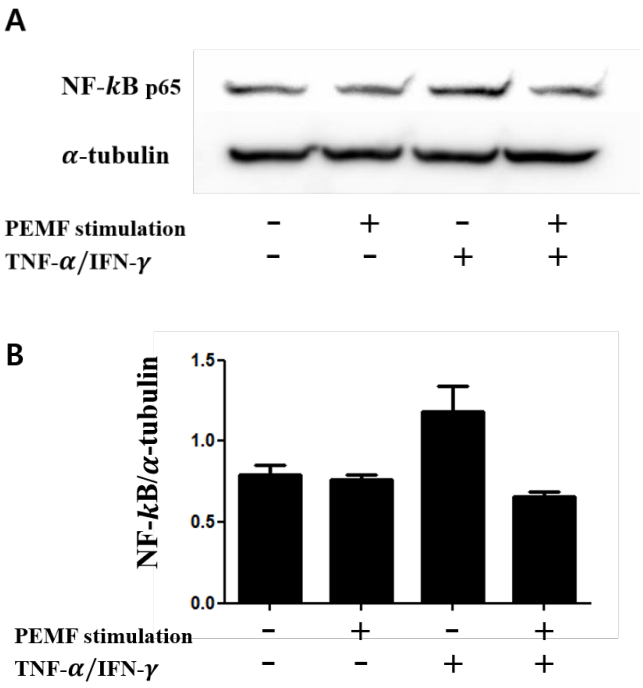


그림 2. PEMF 자극 유/무에 따른 NF-κB 발현량 분석 결과

4. 결 론

본 연구는 전염증성 사이토카인인 TNF-α와 IFN-γ에 의해 자극된 인간의 각질형성세포에서, PEMF 자극에 따른 세포 독성을 관찰하고 염증성 사이토카인의 발현 억제 효과 기전을 확인하기 위하여 NF-κB의 발현량을 관찰하였다. 연구 결과, PEMF 자극은 0~48 시간까지 인간의 각질형성세포의 분화를 억제하거나 세포 독성을 일으키지 않는다는 결과가 관찰되었으며, PEMF 자극에 따른 부작용이 관찰되지 않았다. 뿐만 아니라, 전염증성 사이토카인의 발현을 조절하는 NF-κB의 발현량은 TNF-α/IFN-γ 자극으로 인해 유의하게 증가되었지만, PEMF 자극에 1시간동안 노출된 경우 대조군과 거의 차이를 보이지 않는 정도로 유의하게 감소하였다.

상기 연구 결과를 바탕으로, PEMF 자극은 인간의 각질형성세포 생존율에 거의 영향을 미치지 않으며, 염증성 사이토카인 발현에 따른 염증반응을 효과적으로 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구 결과를 바탕으로, 차후 NF-κB에 관여하는 사이토카인 및 케모카인의 분석이 뒷받침될 수 있다면, PEMF 자극은 약물 치료의 부작용 및 단점을 보완할 대체제로 주목받을 수 있을 것이다.

5. 참고 문헌

[1] Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Yano S, Saeki H, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. 2002. IL-4, but not IL-13, modulates TARC (thymus and activation-regulated chemokine)/CCL17 and IP-10 (interferon-induced protein of 10 kDa)/CXCL10 release by TNF-α and IFN-γ in HaCaT cell line. Cytokine 20:1-6.

[2] Vestergaard C, Kirstejn N, Gesser B, Mortensen JT, Matsushima K, Larsen CG. 2001. IL-10 augments the IFN-γ and TNF-α induced TARC production in HaCaT cells: a possible mechanism in the inflammatory

reaction of atopic dermatitis. Journal of Dermatological Science 26:46-54.

[3] Yang J-H, Hwang Y-H, Gu M-J, Cho W-K, Ma JY. 2015. Ethanol extracts of Sanguisorba officinalis L. suppress TNF-α/IFN-γ-induced pro-inflammatory chemokine production in HaCaT cells. Phytomedicine 22:1262-1268.

[4] Sumiyoshi K, Nakao A, Setoguchi Y, Tsuboi R, Okumura K, Ogawa H. 2003. TGF-β/Smad signaling inhibits IFN-γ and TNF-α-induced TARC (CCL17) production in HaCaT cells. Journal of dermatological science 31:53-58.

[5] Cho S-H, Kim H-S, Lee W, Han EJ, Kim S-Y, Fernando IS, Ahn G, Kim K-N. 2020. Eckol from Ecklonia cava ameliorates TNF-α/IFN-γ-induced inflammatory responses via regulating MAPKs and NF-κB signaling pathway in HaCaT cells. International Immunopharmacology 82:106146.

펄스자기장(PMF)을 이용한 면역세포의 염증활성도 변화추이에 대한 연구

김소진[1], 이현숙[1*]
상지대학교 보건과학대학 한방의료공학과, 강원 원주시 상지대길 84, 26339

Study for inflammatory activity of immune cells using pulsed magnetic fields

Sojin Kim, Hyunsook Lee*

Department of Oriental Biomedical Engineering, Sangji University, Wonju 26339, Korea
hslee@sangji.ac.kr

Abstract

Excessive inflammatory responses lead to rheumatoid arthritis and sepsis. Immune cells such as macrophages and T cells contribute to the inflammatory responses. When immunocytes are aware of inflammation, pro-inflammatory cytokines are released and extracellular pH decreased. This study aims to evaluate the effect of pulsed magnetic field (PMF) on the interaction of RAW 264.7 macrophages and EL4 T cells. Lipopolysaccharide (LPS) was used to induce intracellular inflammation. Stimulation of PMF after inflammation induction decreased extracellular pH and reduced the expression of pro-inflammatory cytokine. It was also confirmed that macrophages develop an inflammatory response more rapidly than T-cells. Therefore, this study demonstrated that macrophages in the primary immune system induce the activation of T-cells in the secondary immune system, demonstrating the anti-inflammatory effect of PMF stimulation.

연구 배경

염증반응은 체내에 외상이나 병원체가 감지되었을 때 신체 조직 손상에 반응하는 과정으로 1차방어와 2차방어가 진행되는 동안 대식세포(macrophage), T세포, B세포 등의 면역세포(immunocyte)들이 반응하고 이때 종양괴사인자(TNF, Tumer necrosis factor), IL-2, IL-6와 같은 다양한 염증 매개 분자들이 방출된다. 체내의 염증반응이 제대로 작용하지 않으면 조직의 손상으로 질병을 일으키지만 반대로 염증 매개 분자들의 과도한 방출은 류머티즘 관절염, 패혈증과 같은 병을 야기한다[1]. 대식세포는 1차방어에 기여하는 염증세포로 병원체를 인식하고 식균작용을 통하여 병원체가 혈액에 침입하는 것을 막아준다. 대식세포는 병원체를 포식한다음 병원체의 유기체를 분리하고 병원체 유래 MHC class II 결합 펩타이드를 2차방어에 기여하는 T 세포에게 제시함으로써 적응 면역 시스템을 활성화한다.[2]

자기장 자극은 인체에 유도되는 전류로 인해 신경, 및 근육질환 치료 효과를 보는 비침습적 치료방법으로 알려져 있다[3]. 또한 정자기장을 자극하면 세포의 ALP 활성도가 증가되는 것으로 보아 골조직의 형성에 영향을 미칠 것이라 보고되어 있다[4]. 그리고 펄스자기장(Pulsed magnetic field: PMF)에 관련된 선행연구에 따르면 대식세포에 인위적으로 염증을 유도한 후 펄스자기장을 인가한 결과 세포 외 산-염기 항상성 조절에 기여한다는 연구결과가 있다[5].

본 연구에서는 전체적인 면역 시스템에서의 과도한 염증 조절에 대해 펄스자기장 자극의 효과를 조사하고자 한다. 따라서 1차면역세포인 대식세포와 2차면역세포인 T세포를 insert well에 동시배양한 후 인위적으로 염증을 유도하여 펄스자기장 자극 전후의 변화를 시간에 따른 pH와 IL-6농도로 측정하여 펄스자기장의 항염증 효과를 확인하고자 한다.

연구 방법

실험에 사용된 대식세포는 Raw 264.7을 사용했으며 T세포는 EL4 세포를 사용하였다. 두 세포 동일하게 배양액은 FBS10%, penicillin1%가 첨가된 DMEM를 사용하였으며, incubator 37°C, 5% CO2 조건에서 배양하였다.

본 실험에서 사용된 펄스자기장의 코일은 가로 12.cm, 세로 4.5cm의 타원형 동심 코일을 이용하였다. 시스템의 자기장 피크 세기는 4700G 이며, 펄스의 transition time은 136 μs이다. 모든 실험에서 자기장 자극 인가 시간은 3min로

고정하였다(그림 1).

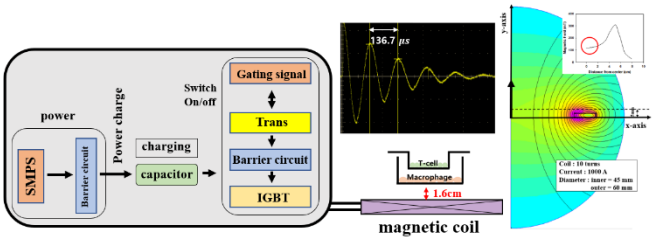


그림 1. 펄스 자기장(PMF) 회로도. 코일의 중심으로부터 1.6 cm 거리에서 자기장 인가.

대식세포에 LPS(Lipopolysaccharide)를 주입하여 24h 동안 인위적으로 염증을 유도한 후 펄스자기장을 3분 동안 인가하였다. 두 세포의 시간에 따른 염증활성도의 추이 변화를 조사하기 위해 pH와 IL-6의 농도를 측정하였다.

연구 결과

그림 2은 대식세포와 T세포를 동시에 배양하였을 때 LPS로 인한 염증 유도와 펄스자기장 자극에 따른 pH변화를 나타낸 그래프이다.

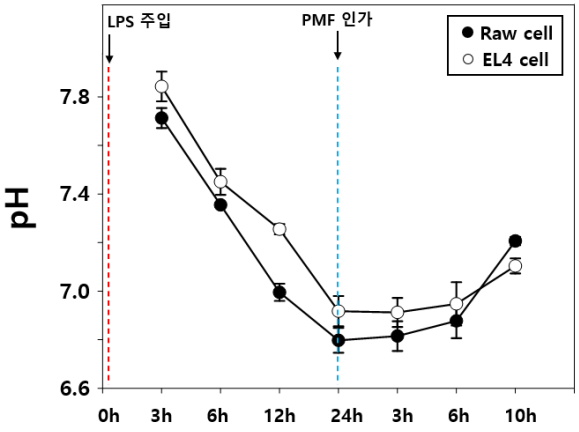


그림 2. LPS주입과 PMF인가에 따른 시간별 pH 변화

대식세포에 LPS를 주입한 후 24h까지 pH의 변화를 측정하였다. LPS에 의해 염증이 유도된 후 대식세포와 T세포 모두 산화되었음을 확인할 수 있었다. 그리고 염증이 유도된 세포에 4700G 자기장 자극을 3min 인가 후 시간에 따른 pH를 측정하였다. 펄스자기장 자극 후에 세포 외 pH의 산성화가 개선된 것을 보아 두 세포에 펄스자기장의 산-염기 항상성 조절을 확인하였다. 또한 산성화가 일어나는 시간을 확인하였을 때 T 세포에 비해 대식세포의 산성화가 발생되는 속도가 빠른 것을 확인할 수 있었으며 이는 1차방어에 기여하는 대식세포에서 먼저 염증반응이 발생한다는 것을 관측할 수 있었다.

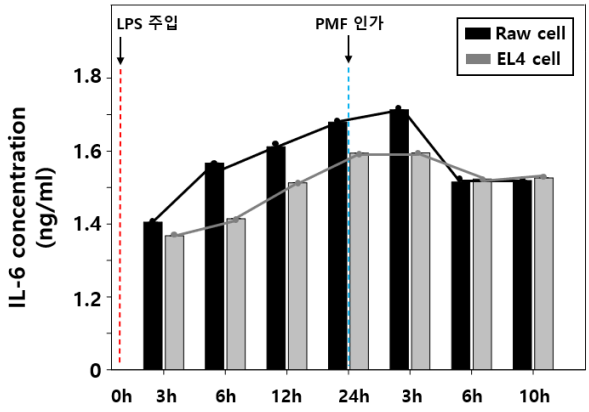


그림 3. LPS주입과 PMF인가에 따른 시간별 IL-6 농도 변화

그림 3는 ELISA를 이용하여 전염증성 사이토카인인 IL-6의 발현량을 나타낸다. LPS를 주입 후 대식세포와 T 세포 모두 IL-6의 발현량이 높아지는 것을 보아 염증반응이 활성화되었음을 확인하였다. 그러나 펄스자기장 자극 후에는 IL-6의 농도가 줄어든 것을 관측하였다. 이는 펄스자기장이 전염증성 사이토카인의 발현량을 줄여서 항염증 효과가 있음을 보여주었다. 이 결과는 pH 항상성 변화와 동일한 결과임을 알 수 있다. 대식세포의 IL-6의 발현이 먼저 나타난 후 T세포의 IL-6의 발현량이 증가한 것은 염증에 의해 먼저 활성화된 대식세포가 T 세포의 활성화를 유도하였다고 생각된다.

Acknowledgements

이 논문은 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 이공분야 기초 연구사업 (NRF-2021R1F1A1060167)의 지원으로 수행한 결과입니다.

참고 문헌

[1] E. M. Behrens, “Macrophage activation syndrome in rheumatic disease:” *Autoimmunity Reviews* , 7, 305, 2008.

[2] D. M. Underhill, et al. “Dynamic Interactions of Macrophages with T Cells during Antigen Presentation”, *J. Exp. Med.* 190,1909–1914, 1999.

[3] M. Kanje, A. Rusovan, et al. "Pretreatment of rats with pulsed electromagnetic fields enhances regeneration of the sciatic nerve,” *Bioelectromag*. 14, 353 (1993).

[4] S. H. Kim, O. O. Kwon, et al. , *Korean J. Orthod*. 30, 205, 2000.

[5] S. J. Kim, S. S. Lee and H. S. Lee, "Effects of Pulsed Magnetic Field on Macrophage” *J. Korean Magn.* 32, 141, 2022.

연고형 mineral trioxide aggregate (MTA) 시멘트의 경화시간에 수분이 미치는 영향

김현진[1], 이준석[1], 곽동훈[1], 박창원[1], 임천일[1], 이승열[1*]
식품의약품안전평가원, 의료기기연구과

Effect of moisture on setting time of dental paste-type mineral trioxide aggregate (MTA) cement

Hyun-Jin Kim[1], Jun-Seok Lee[1], Dong-Hoon Gwak[1], Chang-Won Park[1], Chun-Il Lim[1], Seung-Youl Lee[1*]
Medical Device Research Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korea
*dasom1022@korea.kr

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the difference in setting time according to the amount of moisture added to paste-type mineral trioxide aggregate (MTA) cement. In this study, Endoseal MTA (EMTA) and Well-Root ST (WMTA) were used as commercially available paste-type MTA cements with a setting time of 30 minutes or less provided by the manufacturer. The setting time measurement method was performed with reference to ISO 6876 (2012), and molds were made using grade 2 and grade 3 gypsum to reproduce the moisture environment in the root canal. As a result, the setting times of paste-type MTA cement in the grade 2 gypsum mold were 12 minutes for EMTA and 24 minutes for WMTA, and 15 minutes for EMTA and 35 minutes for WMTA in the grade 3 gypsum mold. Therefore, it was confirmed that curing was completed similarly to the setting time provided by the manufacturer in an appropriate amount of moisture, and the setting time was prolonged in an insufficient amount of moisture.

1. Introduction

MTA cement is a hydraulic cement that reacts with moisture to form a colloidal gel and then hardens. Therefore, excessive moisture can cause washout of MTA by increasing the porosity and setting time of the material, and decrease the strength of cured MTA. Also, low powder-to-water ratios or dry environments reduce strength through insufficient hydration.

The initially developed MTA cement is a powder-solution mixed type, and exhibits differences in physical properties if uniform amounts of powder and water are not mixed. Therefore, a special tool is required for uniform physical properties of MTA cement, or sufficient practice is required for application in the root canal.

Recently, in order to improve the problems of powder/liquid MTA cement, paste-type products using pre-mixed MTA cement filled in a syringe have been developed.

Paste-type MTA cement has the advantage that even beginners can expect uniform physical properties because there is no mixing process.

However, there are not many studies on the effect of moisture on the setting time of paste-type MTA cement.

Therefore, in this study, the difference in setting time according to the amount of moisture of paste-type MTA was compared based on ISO 6876.

2. Materials and methods

1. Sample preparation

In this study, two commercially available paste-type MTA cement products (Table 1) with a setting time suggested by the manufacturer of 30 minutes or less were used: Endoseal MTA (Maruchi, Korea) and Well-Root ST (Vericom, Korea).

Table 1. Commercial paste-type MTA cements tested in this study

Product name (Code)	Composition	Manufacturer
Endoseal MTA (EMTA)	Calcium silicates (dicalcium silicate), Tricalcium aluminates, Calcium aluminoferrite, Calcium sulfates, Bismuth oxide, Zirconium oxide, Thickening agents	Maruchi, Korea
Well-Root ST (WMTA)	Calcium silicate compound, Calcium sulfate dehydrate, Calcium sodium phosphosilicate, Zirconium oxide, Titanium oxide, Thickening agents	Vericom, Korea

2. Setting time measurements

The measurement of the setting time of paste-type MTA

cement was performed according to the method of ISO 6876. Grade 2 and 3 gypsum molds (Fig. 1, inner diameter 10 mm, height 1 mm) were stored for 24 hours in a cabinet at 37°C and 95% relative humidity. Then, the paste-type MTA cement contained in the syringe is filled into the cavity of the gypsum mold. When the setting time suggested by the manufacturer is reached, the indenter (weight 100 g, diameter 2 mm) is lowered vertically on the cement surface. Repeat the operation until no indentation is formed. Record the time from the end of mixing until no indentation occurs.

3. Gypsum surface particles analysis using scanning electron microscopy

For surface particle analysis according to the type of gypsum, grade 2 and grade 3 dental gypsum are mixed according to the mixing ratio. The mixed gypsum is filled in a circular mold (diameter 10 mm, height 1 mm) and hardened. The cured gypsum specimen was coated with platinum for 60 seconds and mounted on the internal holder of a scanning electron microscope (SNE4500M Mini-SEM, SEC, Korea). The particles on the surface were measured at a voltage of 5 kV and a magnification of 2.0 K.

3. Results and discussion

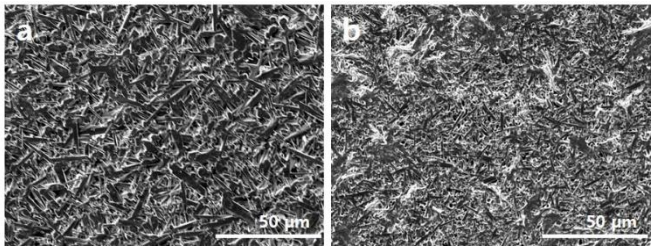


Figure 1. Scanning electron microscopy (SEM) images of the gypsum surface: (a) Grade 2, (b) Grade 3**.**

Table 2. Setting time of experimental groups

Code	Grade	Setting time (min.)
EMTA	2	12 ± 0.2
	3	15 ± 0.4
WMTA	2	24 ± 0.6
	3	35 ± 1.4

The ISO 6876 standard for root canal sealing materials uses stainless molds for sealers that do not require water to cure. On the other hand, sealers that require water to cure require gypsum molds with a smaller diameter and lower height than stainless molds.

The gypsum molds are used for hardening root canal sealing materials because of the porous structure inside the gypsum. This porosity acts as a water-containing material, like the dentinal tubules in the root canal, and supplies moisture to the material during hardening.

MTA cement is also a material used in root canal treatment and requires moisture during hardening. Therefore, a gypsum mold was used to measure the setting time.

And, for the difference in the moisture environment provided within the root canal, grade 2 (for impression) gypsum and grade 3 (for model) gypsum with different particle size and porosity were used (Figure 1).

As a result of the measurement of setting time, the setting times of MTA cement in the grade 2 gypsum mold were 12 minutes for EMTA and 24 minutes for WMTA, and 15 minutes for EMTA and 35 minutes for WMTA in the grade 3 gypsum mold (Table 2).

This difference in setting time for each type of gypsum mold is considered to be due to the fact that an appropriate amount of moisture required for hardening was contained inside the grade 2 gypsum, which had a lot of space because the particle size was large and the interior was not dense.

In conclusion, it was confirmed that the setting time of the paste-type MTA cement was increased when the amount of added water was large, and proper hardening was not achieved when the amount of water was insufficient.

4. Acknowledgements

The research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety (20171MFDS346 and 23201MFDS170).

5. References

[1] J. Camilleri, C. Wang, S. Kandhari, J. Heran and R. M. Shelton. "Methods for testing solubility of hydraulic calcium silicate cements for root-end filling." *Scientific Reports*, Vol 12, No.1, p.7100, 2022

[2] G. Sfeir, C. Zogheib, S. Patel, T. Giraud, V. Nagendrababu and F. Bukiet. "Calcium silicate-based root canal sealers: a narrative review and clinical perspectives." *Materials (Basel)*, Vol 14, No.14, p.3965, 2021

P-225

파형 가변형 신경 자극기 개발

김수혁[1], 박은경[1*]

순천향대학교 의공학과[1]

Development of adjustable-waveform stimulator for neuromodulation

Suhyeok Kim[1], Eunkyoung Park[1*]

Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea

[*]ek.park@sch.ac.kr

Abstract

Due to the recent increase in the incidence of diabetes and the aging of society, chronic diseases and chronic wounds are also increasing. Since medical expenses due to chronic wounds are increasing significantly, rapid healing of wounds such as bedsores and diabetic foot ulcers is a way to reduce medical expenses. The application of electrical stimulation dressings has been demonstrated to be effective in wound healing. In this study, a portable electrical stimulator for electrical stimulation dressing was developed. It consists of a power supply circuit, a control circuit, a communication circuit, and an output circuit. It is operated by its own power source and can generate 100Hz Square Pulse, Twin-Peak Pulse, Exponential Pulse. Parameters for stimulation can be adjusted in a wired way through USB and wirelessly through Bluetooth. Adjustable parameters are Waveform, Amplitude, and Duty ratio. Waveform generation was confirmed using an oscilloscope. As a result of the experiment, the output waveform matched the intended waveform set.

1. 연구 배경

최근 당뇨병의 증가 추세와 사회의 고령화로 인해 만성질환의 발병률이 증가하고 있다. 욕창이나 당뇨성 족부 궤양 혹은 단순 수술 창상의 경우에도 정상적으로 치유가 안되는 만성 창상의 비율이 높아지고 있다. 이에 따라 지출에서 의료 비용이 차지하는 비중이 상승하고 있는데 미국 보건의료기관 통계에 의하면 연간 570만 명의 환자가 약 200억 달러에 달하는 치료 비용을 지불하고 있다[1]. 만성 창상은 정상적인 창상 치유 과정을 거쳐 일정 기간이 경과한 후에도 치유되지 않는 창상을 의미하며 정상적인 상처 관리 및 치료에도 20~30% 이하의 치유되지 않는 창상을 정의한다[2].

정상적인 창상치유기전은 지혈기, 염증기, 수복기 및 재형성기의 4단계를 거쳐 손상된 부위를 복구하게 된다. 정상적인 창상치유과정은 분에서 시간 단위의 지혈기, 2~3일의 염증기와 5~20일의 수복기를 거쳐 안정화 단계에 들어간다. 창상은 수복기에서 치유 되는 것이 일반적이나 창상치유단계 중 어느 단계에서 지연이 발생하여 일정 기간 내에 창상이 치유되지 않으면 만성 창상으로 발전하게 된다[3]. 만성 창상이 치유되지 못하고 오랜 기간 지속될 경우 사지를 절단해야 하는 경우에 이른다. 창상의 치유를 촉진하고 기간을 단축 시키는 것은 만성 창상을 예방할 수 있으며 사지 절단에 이르는 경우를 방지하는 중요한 역할을 한다. 창상치유기간을 단축시키기 위한 방법의 일환으로 창상에 화학적 드레싱이나 전기 자극(Electrical Stimulation) 드레싱을 적용하는 것이 있다.

그 중 전기 자극 드레싱은 창상치유기간 동안 창상을 치유하는 과정에서 창상을 치유하기 위해 내인성 전기장(Electrical Field)이 발생하는데 전기장이 피부 세포들이 창상 부위로 이동하도록 유도하며 창상 치유된다. 자극을 통해 창상 부위에 인위적인 전기장을 형성하는 방법으로 자연적으로 발생하는 내인성 전기장과 유사한 방향과 적절한 강도의 전기장을 유지해주면 창상 치유가 촉진된다. 이와 같은 전기 자극 드레싱은 이미 많은 임상 및 전임상 실험을 통해 그 효과가 검증되었다.

본 연구에서는 만성창상 치료에 위한 stimulator를 개발하고자 한다. 사용자의 편의성을 증대하기 위해 자극기기가 내부 전원을 사용해서 작동하고 이동과 휴대가 편하도록 계획하였다. 또한 실험에 따라 Wavefrom, Amplitude, Duty ratio와 같은 파라미터를 조절할 수 있도록 하였다. 자극 파라미터들은 무선 통신 기술인 Bluetooth를 활용하여 무선 변경이 가능하도록 설계하였다.

2.연구 방법

2.1 신경 자극기 구현 방법

그림 1에 제안된 블록 다이어그램은 전기 자극기의 동작 시스템을 나타낸다.

전원부는 MICRO USB B-Type 포트를 이용해 외부 전원을 통해 5V 전압을 공급 받도록 설계되었다. 외부로부터 전력을 받으면 전압 분배 IC를 통해 제어부, 통신부, 출력부에 전압을 인가한다. 또한 안전을 위해 감시 회로를 이용하여 전압의 인가 여부를 확인한다.

통신부는 Bluetooth Module로 구성되어 있으며 무선 통신을 통해 제어부에 변경된 파라미터를 전달한다.

제어부는 마이크로 컨트롤러를 기반으로 설계되었다. 그림 2에 제안된 Square Pulse, Twin-Peak Pulse, Exponential Pulse 생성이 가능하며 Interface IC를 활용하여 USB 기반의 유선 피드백과 Bluetooth 기반의 무선 피드백을 통해 Waveform, Amplitude, Duty ratio 설정이 조절된다. 이를 기반으로 출력부의 Amp에 입력 신호를 전달한다.

출력부는 절연 DC 컨버터를 포함하여 전원과 출력 전압이 Isolation 되어있다. 또한 증폭기를 통해 제어부에서 생성된 Square Pulse, Twin-Peak Pulse, Exponential Pulse를 증폭하여 출력한다.

2.2 신경 자극 시스템 구현 방법

Square Pulse는 전체 주기에서 duty ratio에 해당하는 비율만큼 max_value가 출력되도록 구현하였다.

Twin-Peak Pulse는 전체 주기에서 duty ratio의 절반에 해당하는 비율만큼 max_value에서 linear하게 Baseline까지

감소하였다. 모두 감소한 이후 남은 duty ratio 동안 이전 파형을 반복하도록 구현하였다.

Exponential Pulse는 전체 주기에서 duty ratio에 해당하는 비율만큼

$$\frac{8.5}{duty \times 50} \times (duty \times 50 - x) \qquad (1)$$

식(1)을 exp함수에 적용시켜 구현하였다.

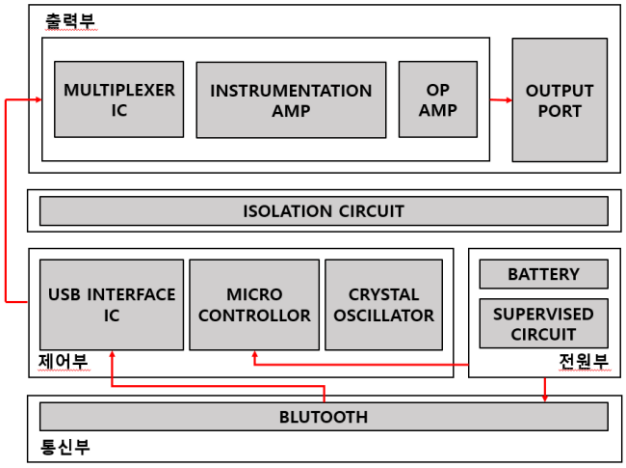


그림 1. 신경 자극기 시스템 블록 다이어그램

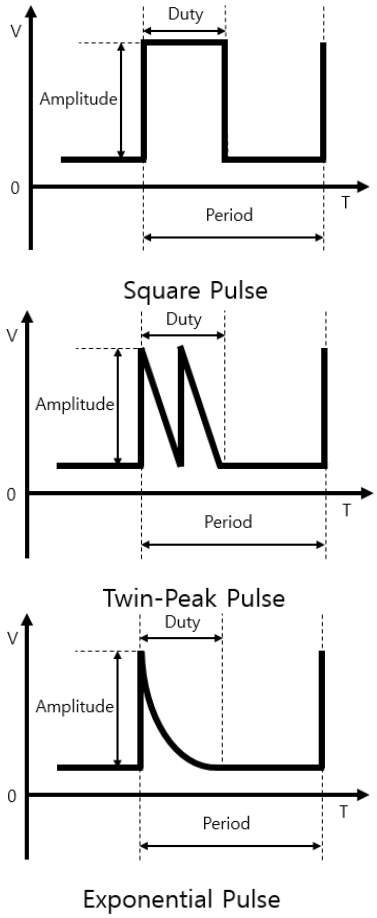


그림 2. 파형 유형

3. 연구 결과

전기 자극기의 파형 출력 모습이다. 정상 작동 시 LED에 불빛이 들어온다. 자극기 설정은 Monophasic, Twin-Peak Pulse, 60V (정전압), 100Hz (Defult), 1% duty ratio로 되어있으며 생성된 파형을 검증하기 위해 KEYSIGHT사의 InfiniiVision 2000 X-시리즈의 DSOX2002A 오실로스코프가 사용되었다. 그림 3은 실제 작동 모습으로 전기 자극기 회로의 LED에 불빛이 들어오는 것을 확인할 수 있으며 설정된 파형이 정상적으로 구현되는 것을 확인 할 수 있다.

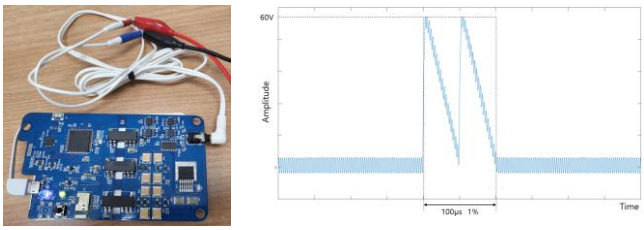


그림 3. Twin-Peak Pulse 구현

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1A2C2092821).

5.참고 문헌

[1] BRANSKI, Ludwik K., et al. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. Burns, 2009, 35.2: 171-180.

[2] 이종원. 만성창상. Journal of the Korean Medical Association, 2015, 58.9: 784-785.

[3] MAST, Bruce A.; SCHULTZ, Gregory S. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. Wound Repair and Regeneration, 1996, 4.4: 411-420.

의료영상 홀로그램 시스템을 위한 빔 확산 거리 및 시스템 크기 최소화 설계

류승엽[1,2], 이상윤[2], 윤기철[2], 김광기[2*]

가천대학교 나노과학기술융합학과[1], 가천대학교 길병원 의과대학 의공학교실 (의료기기 R&D 센터)[2]

Reducing beam diffusion distance and system size for hologram systems with medical imaging

Seung Yeob Ryu[1,2], Sangyun Lee[2], Kicheol Yoon[2], Kwang Gi Kim[2*]

[1]Dept. of Nano Science and Technology, Gachon Univ., Rep. of Korea

[2]Dept. of Biomed. Eng., College of Medicine & Medical Devices R&D Ctr., Gachon Univ. Gil Medical Crt., Rep. of Korea

Abstract

This paper proposes optimized size hologram device for the clinical environment. In the conventional hologram system, the distance between the beam source and screen and the size of device must be increased proportionally to obtain excellent image quality. To reduce the distance between beam source and screen, a full reflection mirror with about 98% reflectivity is used to reduce the distance by half. Full reflection mirror can be reduced the light loss and maintain the quality of resolution. Thus, the distance between the beam source and screen is 200mm in this paper. The types of lesions obtained from the 3D images of the hologram include the liver, spine, and brain. The image resolution is 300*145[mm]. If the suggested method is used for the clinical environment, doctors can improve their understanding of the patient quickly and efficiently.

1. 서론

홀로그램 기술 분야 중에서 플로팅 (floating) 현상 기술은 투명 필름(film)을 이용하여 착시효과를 유도하는 것으로, 광원과 영상이 투사되는 스크린(screen) 사이의 투사거리(throw distance)가 멀어져야 하는 조건이 성립했을 때 영상 화질과 선명도가 최대화된다 [1]. 만일 투사거리가 짧아질 경우, 영상의 크기가 작아지고 선명도가 저하되어 병변 관찰 시야가 흐려진다 [2]. 본 논문은 전반사 거울 활용으로부터 빛의 반사를 통해 투사거리를 축소시키는 방법에 대해 제안한다.

2. 의료분야의 홀로그램 시스템 적용의 필요성

진료실에서 MRI (Magnetic Resonance Imaging), CT (Computed Tomography)와 같은 의료 영상의 판독 데이터는 환자의 이해가 어려운 문제로 환자와 의사 사이의 의사소통이 어렵고 진료시간이 지체된다. 의사가 환자 측에게 병변에 대한 영상 데이터를 3차원으로 시각화 하여 보여준다면 설명과 의사소통이 원활해질 것으로 판단된다. 이러한 3차원 시각화에 이용되는 기술은 홀로그램 (hologram) 기술이 적합할 것이다[1]. 그러나 진료실에서 투사거리가 짧고 영상의 크기가 진료실 환경에 적합하며 선명도를 높이기 위한 조건을 만족하기 위해 별도의 개발이 필요하며 특히, 영상 왜곡 없이 병변 관찰 시야를 확보할 수 있는 설계 방법에 대해 설계해야 한다 [1,2].

3. 전반사 거울을 이용한 투사거리 축소

전반사 거울을 이용하여 투사거리를 축소하기 위해 전반사 거울과 빛이 투사되는 아크릴 스크린, 광원 발생을 위한 빔 프로젝터를 적용한다. 빔 프로젝터는 400mm의 투사거리에서 260*140(W*H[mm])의 화면 크기를 보여준다. 동일한 광원으로 거울의 각도와 위치를 조정하고 영상의 화질을 유지하면서 투사거리를 줄이는 방법이 있다[3].

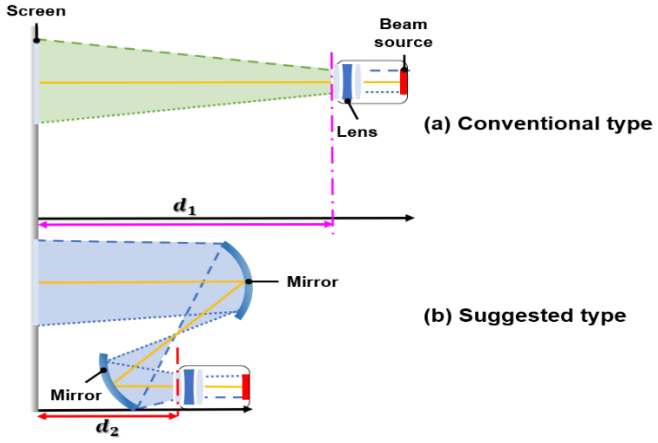


그림 1. 홀로그램 투사도 거리와 화면 비례 크기의 관계

일반적인 홀로그램 영상출력 방법은 그림 1과 같이 투사거리(d_1)가 증가할 수록 관찰대상의 영상크기가 비례적으로 증가하며 선명도도 높아진다. 그러므로 투사도 거리($d_1 = 400mm$)만큼의 화면 크기에서 비롯되는 시스템 전체 크기는 시스템 외형 제작까지 고려했을 때 진료실 환경 및 공간에 적합하지 않다. 그러므로 진료실 공간에서 충분히 사용하기 위해 그림 2와 같이 전반사 거울을 사용하여 빛의 진행방향을 굴절시킴으로써 영상의 선명한 화질 제공과 동시에 투사거리(d_2)를 줄이는 방법을 설계할 수 있다[3,4].

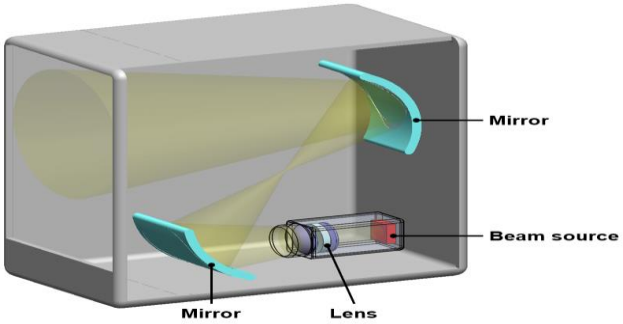
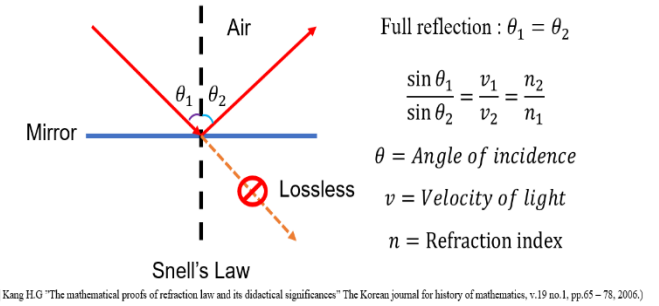


그림 2. 빛의 굴절을 이용한 투사거리 축소 방법

상기 투사도와 영상크기는 진료실 공간에서 최적의 환경으로 기인되며 환자와 의사가 스크린을 관찰할 수 있도록 빔의 초점을 맞추는 것이 중요하다. 이 제안된 시스템에서 빔의 초점을 맞추기 위한 거울의 기울기 각(θ_0)은 그림 3과 같이 스넬 법칙에 의거하여 전반사의 조건이 성립하게 되는데 이때, 빛의 손실이 없는 것으로 가정할 때 입사각(θ_1)과 반사각(θ_2)이 동일한 조건에서 35°가 최적인 것으로 분석된다 [5, 6].



([4] Kang H.G "The mathematical proofs of refraction law and its didactical significances" The Korean journal for history of mathematics, v.19 no.1, pp.65 – 78, 2006.)

그림 3. 전반사거울과 Snell's law의 관계

4. 투사거리 축소대비 영상크기의 촬영 결과

투사거리와 영상크기 및 화질에 대한 일반적인 방법과 제안한 방법과의 차이점은 아래 표 1과 같이 제시된다. 표1은 투사거리(Throw distance)와 영상의 대각선 크기(Diagonal), 그리고 폭과 높이(Width & height)를 비교해 보여준다. 더욱 획기적인 것은 투사거리가 줄었는데도 불구하고 영상 크기는 오히려 더 커진 것을 확인할 수 있다.

Type (Unit: [mm])	Throw distance	Resolution (Diagonal)	Resolution (W*H)
Conventional type	400	295	260*140
Suggested type	200	325	300*145

표 1. 연구결과 비교 분석

결과적으로 투사거리를 1/2($d_2 = 200mm$)으로 줄일 수 있었고 영상 크기는 300x145 (W x H[mm])로 확대되었다. 이러한 영상의 크기 차이는 그림 4에서 확인할 수 있다.

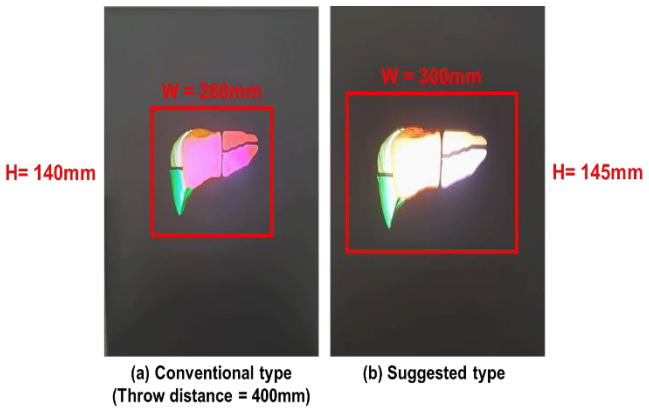


그림 4. 일반적인 방식과 제안한 방식의 영상 크기 비교

CT 이미지와 3D 렌더링(rendering) 이미지에 대한 홀로그램 영상을 비교한 결과는 그림 4와 같이 관찰된다. 결과로부터 촬영한 CT이미지와 별도로 비교 관찰한 결과, 자리나 위치에 상관없이 관찰자가 병변에 대해 모든 관찰 방향에서 판독하는 것이 가능하다는 이점을 가지고 있는 것으로 분석된다.

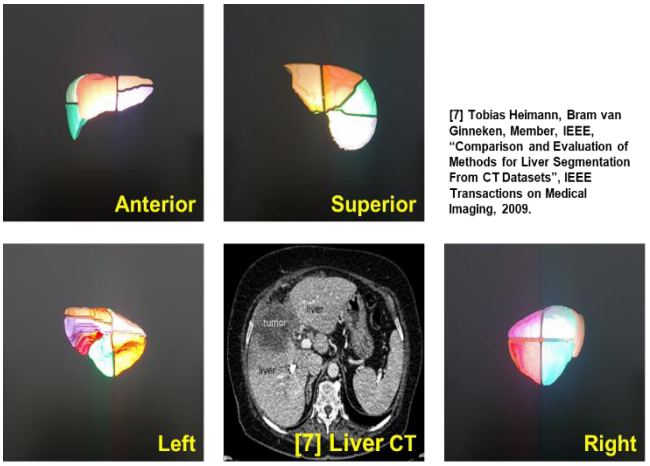


그림 5. CT이미지[7]와 제안한 방식의 영상 화질 비교

5. 결론

본 논문은 진료실에서 사용 가능한 환자 이해 중심, 영상 관찰 및 판독이 가능한 홀로그램 시스템 설계에 대해 제안한다. 시스템 외형은 진료실에서 사용이 가능하한 사이즈로 설계가 가능하다. 제작은 3D 프린터를 이용하여 제작할 수 있으며 내부에 전원과 관련된 시스템을 구성할 수 있다. 선명하고 영상의 왜곡이 없으며 관찰자가 영상에 대해 입체감을 얻을 수 있는 3D 입체 영상화 구현 기반의 홀로그램 기술은 의사와 환자 사이에서 의사소통이 원활하게 해주기 때문에 수술실, 응급실, 외과, 그리고 내과 분야와 의과대학에서 교육 프로그램으로서 활용도가 높아질 것으로 기대된다.

Acknowledgements

이 연구는 2022년도 가천대 길병원 연구비 지원(FRD:2022-17)에 의하여 이루어진 것입니다.

참고 문헌

[1] Kim, M, Yoon, KC, and Kim, KG. Design of the floating hologram method with a reverse pyramid type for CT and MR diagnosis in clinical room. Diagnostics, 2022; 12 (5): 1157 (1) – (16).

[2] Hwang, Sun-Ju, Nam, Yang-Hee "Seamless Viewing Control by User Movement Between Pyramid Sections in Desktop 3D Hologram Pyramid" The Korea Contents Association, 2021.

[3] Doo-han Jin, Kyung-Seok Jeong "Estimation of Refractive Index in MIR range from the Reflectance Measurements for IR Optics Materials" Journal of the Korea Academia-Industrial, 2020.

[4] Johannes Schöning, Jonathan Hook, Tom Bartindale, Dominik Schmidt, Patrick Oliver, Florian Echtler, Nima Motamedi, Peter Brandl & Ulrich von Zadow "Building Interactive Multi-Touch Surfaces" Part of the Human-Computer Interaction Series book series, 2010.

[5] Kang H.G "The mathematical proofs of refraction law and its didactical significances" The Korean journal for history of mathematics, v.19 no.1, pp.65 – 78, 2006.

[6] Tomosato Hioki, Rei Tsuboi, Tom H.Johansen, Yusuke Hashimoto and Eiji Saitoh "Snell's law for spin waves at a 90° magnetic domain wall" Applied Physics Letters, 2020.

[7] Tobias Heimann, Bram van Ginneken, Member, IEEE, "Comparison and Evaluation of Methods for Liver Segmentation from CT Datasets", IEEE Transactions on Medical Imaging, 2009.

P-227

이식형 골전도 보청기용 진동 트랜스듀서

신동호[1*], 김명남[2], 성기웅[3]

경북대학교 의공학연구소[1]

경북대학교 의공학과 의공학교실[2]

경북대학교병원 의공학과[3]

Vibration transducer for implantable bone conduction hearing aid

Dong Ho Shin[1*], Myoung Nam Kim[2], Ki Woong Seong[3]

[1]Institute of Biomedical Engineering Research, Kyungpook National University

[2]Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kyungpook National University

[3]Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kyungpook National Hospital

[*]swap9552@naver.com

Abstract

In this study, the design method of a bone conduction transducer that improved the output of previous bone conduction transducer was described, and performance was evaluated using an artificial mastoid. The maximum Lorentz force of the transducer and the geometry of the vibrational membrane suitable for conductive hearing loss were derived through finite element analysis. The improved transducer showed about 4.4 times higher output than the previous transducer in all frequency bands. Based on the analysis results, the transducer was fabricated, and the output force level was measured using an artificial mastoid. And to evaluate the transducer output force level, it was compared with the maximum power output of a conventional bone conduction device (Bonebridge). Compared to the maximum power output of conventional bone conduction device, the output level was lower in the bands above 3 kHz. However, since the improved transducer shows a higher output level than the conventional device in the 1-3kHz band, which is the most important for speech discrimination, it is considered that the function as a transducer for bone conduction implant is sufficient.

1. 연구 배경

이식형 골전도 보청기(bone conduction implant, BCI)는 선천적인 귀 기형, 중이의 감염 등으로 인하여 기존의 기도형 보청기나 인공중이를 사용할 수 없는 난청자에게 청각 재활 옵션으로 주목받고 있다. BCI는 귀 뒤 유양돌기(mastoid)에 이식되며, 트랜스듀서에서 발생한 진동은 측두골을 통해 내이로 전달된다. 진동을 전달하기 때문에 음향 피드백이 없이 자연스러운 음질을 제공할 수 있고 외이도를 자연스러운 상태로 두기 때문에 귀의 막힘으로 인한 불편함이 없다. 그러나 BCI는 측두골을 통해 진동을 전달해야 하기 때문에 최대 60~70 dBHL의 소리를 전달할 수 있으며, 70 dBHL이상의 청력 역치(threshold)를 가지는 난청자에게는 적용하기 어렵다. 따라서, 이식형 골전도 보청기의 적응증을 확대하기 위해서는 높은 진동을 발생시킬 수 있는 트랜스듀서 개발이 필요하다.

본 연구에서는 높은 진동을 발생시키기 위해 코일이 진동하는 BCI 트랜스듀서를 제안하였다. 최대 로렌츠 힘(Lorentz force)을 발생시키는 코일 구조와 난청 보상에 적합한 주파수 특성을 가지는 진동막 형상을 도출하기 위해 유한요소해석(finite element analysis, FEA)을 수행하였다. 해석 결과를 기반으로 트랜스듀서를 제작하고 인공 유양돌기(artificial mastoid)를 이용하여 진동 출력 특성을 측정하였다.

2. 연구 방법

그림 1은 제안한 트랜스듀서의 구성요소를 나타내며, 티타늄 하우징, 고 투자율 금속요크(실린더 및 플레이트), 영구 자석, 원형 플레이트, 서로 반대 방향으로 권선한 두 개의 코일, 코일을 플로팅(floating state)하기 위한 티타늄 지그로 구성된다[1].

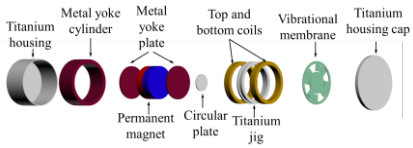
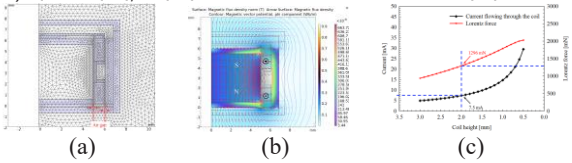


그림 1. 제안한 코일 진동 트랜스듀서의 분해도

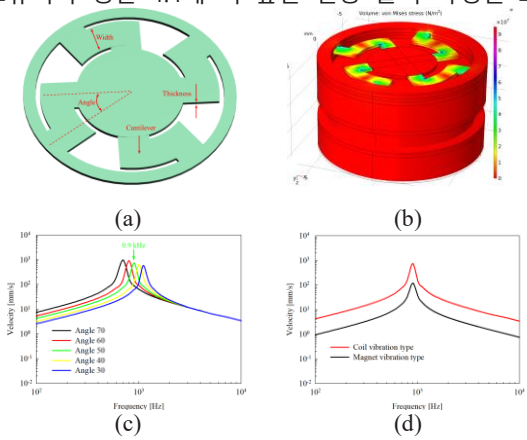
제안한 트랜스듀서의 최대 로렌츠 힘을 도출하기 위해 COMSOL Multiphysics 6.0 소프트웨어를 사용하여 FEA를 수행하였다. 트랜스듀서의 해석 모델은 그림 2(a)와 같으며 모든 구성 요소는 AC/DC 모듈을 사용하여 모델링 및 매개변수를 설정하였다. 개발 중인 BCI 시스템은 유도 링크를 통해 체외기에서 체내기로 전송할 수 있는 최대 전압과 전류는 각각 2.7 V_p와 7.5 mA이므로, 코일에 인가하는 전압은 2.7 V_p로 설정하였다. 코일 높이를 0.5mm에서 3mm까지 변화시키면서 전자기 해석을 수행하여 최적의 코일 구조를 도출하였다. 그림 2(b)는 자석과 코일간의 쇄교 자속에 따른 자속밀도, 그림 2(c)는 코일 높이에 따른 최대 로렌츠 힘과 코일에 흐르는 전류를 보여준다. 코일에 흐르는 전류가 증가할수록 로렌츠 힘은 비례하여 증가하지만 BCI 시스템에서 유도 링크를 통해 전송할 수 있는 최대 전류는 7.5 mA이므로 조건을 만족하는 코일의 높이는 2 mm(600턴, 180 Ω)이고 이때, 최대 로렌츠 힘은 1296 mN이다.



(a) (b) (c)

그림 2. (a) 2차원 해석 모델, (b) FEA 결과 및 (c) 코일 높이에 따른 최대 로렌츠 힘과 코일에 흐르는 전류

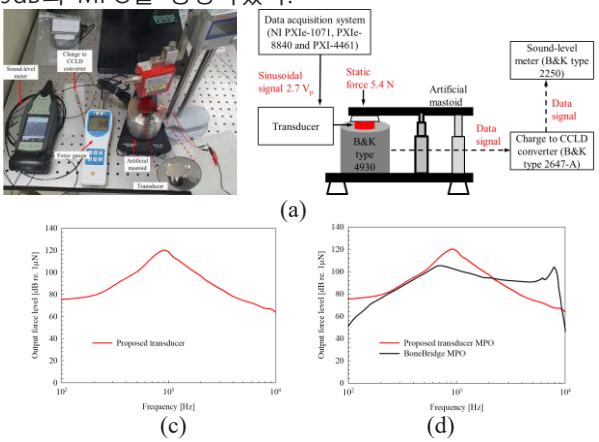
일반적으로 전음성 난청에 사용되는 것으로 알려진 BCI용 트랜스듀서는 0.7~1 kHz의 기계적 공진을 가지고 있으므로 제안한 트랜스듀서의 공진은 0.9 kHz에서 발생하는 것을 목표로 하였다. 트랜스듀서의 기계적 공진을 발생시키기 위해 그림 3(a)와 같이 4개의 캔틸레버로 구성된 진동막을 사용하였으며, 공진 주파수는 캔틸레버의 폭, 두께 및 각도와 같은 다양한 요소에 의해 제어할 수 있다. 해석 용이성을 위해 캔틸레버 각도(30°~70°)만 변경하고 나머지 요소(폭 1 mm, 두께 0.2 mm)는 고정하여 앞서 도출한 최대 로렌츠 힘을 바탕으로 기계진동 해석을 수행하였다. 그림 3(b)와 (c)는 하중을 받는 각 지점에서의 최대 왜곡 에너지 밀도 분포도인 정적 해석 결과와 캔틸레버 각도에 따른 주파수 응답 특성인 동적 해석 결과를 보여준다. 캔틸레버 각도가 50°일 때, 제안한 코일 진동 트랜스듀서는 0.9 kHz에서 기계적 공진이 발생하였다. 이전 트랜스듀서(자석 진동 구조)와 진동 크기를 비교하기 위해 동일한 방법으로 FEA를 수행하였다[2]. 그림 3(d)에서 제안한 트랜스듀서와 이전 트랜스듀서의 진동 크기를 비교하였으며, 제안한 트랜스듀서가 평균 4.4배 더 높은 진동 출력 특성을 보였다.



(a) (b) (c) (d)

그림 3. (a) 캔틸레버 진동막 구조, (b) 정적해석 결과 (c) 캔틸레버 각도에 따른 주파수 특성 및 (d) 제안한 트랜스듀서와 이전 트랜스듀서의 진동 출력 크기 비교

해석 결과를 바탕으로 코일 진동 BCI 트랜스듀서를 구현하였다. 모든 구성요소는 마이크로 CNC 공정 및 습식 에칭 과정을 통해 제작하였으며, 현미경이 부착된 프로브 스테이션(probe station)에서 매니퓰레이터(manipulator)를 사용하여 정밀하게 조립하였다. 제작된 트랜스듀서의 출력 힘 수준(output force level, OFL)을 평가하기 위해 인공 유양돌기(artificial mastoid, Bruel and Kiaer type 4930)를 사용하여 측정하였다. 그림 4(a)와 같이 트랜스듀서를 인공 유양돌기의 부틸 고무(butyl rubber) 중앙에 위치시키고, ANSI S3.6(American National Standard Specification for Audiometers, 2010)에 따라 정적 힘(static force) 5.4 N을 힘 게이지를 사용하여 트랜스듀서 표면에 인가하였다[3]. 트랜스듀서를 구동하기 위해 데이터 자동 수집 시스템(NI PXIe-1071, NI PXIe-8840, and NI PXI-4461)을 사용하여 0.1~10 kHz까지 2.7 V_p의 정현파 신호를 인가하였다. 주파수 스윕에 따른 트랜스듀서의 전기적 출력 신호는 소음계(sound level meter, Bruel and Kiaer type 2250)에 자동 저장된다. 그림 4(b)는 인공 유양돌기를 사용하여 측정된 OFL이고, 이 힘은 BCI 시스템에서 최대 전압을 트랜스듀서에 인가할 때, 발생하는 제안한 트랜스듀서의 최대 출력(maximum power output, MPO)을 의미한다. 그림 4(c)는 제안한 트랜스듀서(red line)와 MED-EL사의 골전도 장치인 BoneBridge(black line)의 MPO를 비교한 것이다[4]. 제안한 트랜스듀서는 3 kHz 이하에서는 평균 102.5dB, 3 kHz 초과에서는 평균 74.5dB이고, BoneBridge는 평균 87.7dB와 83.9dB의 MPO를 생성하였다.



(a) (c) (d)

그림 4. (a) 인공유양돌기를 이용한 OFL 측정환경, (b) 측정된 트랜스듀서의 OFL 및 (c) BoneBrige와 제안한 트랜스듀서의 MPO 비교

3. 연구 결과

본 연구는 높은 진동을 발생시키기 위해 코일이 진동하는 BCI 트랜스듀서의 설계 방법에 관해 설명하고 충분한 출력을 생성할 수 있는지 인공 유양돌기를 이용하여 성능 평가하는 것이다. 제안한 트랜스듀서 구조의 최대 로렌츠 힘과 전도성 난청 해소에 적합한 주파수 특성을 가지는 진동막 형상을 도출하기 위해 FEA를 수행하였다. 제안한 트랜스듀서는 이전 트랜스듀서보다 전 주파수 대역에서 평균 4.4배 더 높은 진동 출력 크기를 생성하였다. 해석 결과를 바탕으로 트랜스듀서를 제작하고 인공 유양돌기를 이용하여 MPO을 측정하여 BoneBridge MPO와 비교하였다. 그 결과 고주파 대역(3 kHz초과)에서 BoneBridge의 MPO 보다 낮은 출력을 보여 향후 개선 연구가 필요할 것으로 판단된다. 그러나 어음명료도에서 가장 중요한 주파수 대역이 1~3 kHz임을 감안할 때, 본 연구에서 제안한 코일 진동 트랜스듀서는 전도성 난청 해소를 위한 이식형 골전도 보청기용 트랜스듀서로써 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음 (NRF- 2022R1A2C4001232).

5.참고 문헌

[1] D. H. Shin, K. W. Seong, and K. Y. Lee. "Effect of Driver Mass Loading on Bone Conduction Transfer in an Implantable Bone Conduction Transducer." *IEEE ACCESS*, Vol 11, p.19269-19278, 2023

[2] S. H. Lee, K. W. Seong, K. Y. Lee, and D. H. Shin, "Optimization and performance evaluation of a transducer for bone conduction implants." *IEEE Access*, Vol 8, p.100448-100457, 2020

[3] M. Ghoncheh, T. Lenarz, and H. Maier. "A precision driver device for intraoperative stimulation of a bone conduction implant." *Scientific Reports*, Vol 10, no.1, p.1-10, 2020.

[4] H. Taghavi, B. Håkansson, and S. Reinfeldt. "A Novel Bone Conduction Implant System: Analog Radio Frequency Data and Power Link Design." *Proceedings of the 9th IASTED international conference on biomedical engineering*, p.327-335, 2012.

P-228

심층신경망을 이용한 심장모델과 박동형 ECMO의 펄스 구분 및 동시박동 판정

장현우[1] , 강성민[2] , 최성욱[3*]

강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과[1], 강원대학교 의료기기연구소[2], 강원대학교 기계의용공학과[3]

Pulse Classification and Co-pulsation Determination of Cardiac Model and Pulsatile ECMO using Deep Neural Networks

Hyunwoo Jang[1] , Sungmin Kang[2] , Seong Wook Choi[3*]

School of Smart Health Science and Technology, Kangwon National University, Korea[1]

Medical Device Research Institute, Kangwon National University, Korea[2]

School of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, Korea[3]

[*]swchoe@kangwon.ac.kr

Abstract

Pulsatile ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenator) was developed to address the adverse effects of conventional ECMO, but counter-pulsation has not been achieved yet. The conventional beat-to-beat counter-pulsation needs to measure electrical signals such as ECG (Electrocardiogram), making it difficult to separately detect pulses caused by pulsatile ECMO. To address this issue, using IBP (Invasive Blood Pressure) data to distinguish between the pulses generated by the heart model and pulsatile ECMO. This approach will enable the prediction of co-pulsation between the two pulses, facilitating the maintenance of counter-pulsation in the future. Since the IBP data is generally difficult distinguish waveforms through signal processing alone, using DNN (Deep Neural Network) to distinguish between the pulses generated by the heart model and pulsatile ECMO. To see if pulsatile ECMO can effectively achieve counter-pulsation, DNN will be used to evaluate whether the heart model's pulse can be appropriately predicted and distinguished from IBP data.

1. 연구 배경

ECMO(Extracorporeal Membrane Oxygenator)는 심폐 기능이 심각하게 손상된 환자들에게 적용되는 시술법으로써, 산소공급과 원활한 혈액순환을 제공할 뿐만 아니라 장기이식이나 다른 의료시술 적용으로의 가교 역할을 수행한다. 기존의 ECMO는 혈액을 연속적으로 채내에 공급하여 동맥에 지속적으로 높은 압력을 가하게 될 뿐만 아니라 심장의 수축기 압력보다 높은 압력이 형성될 경우 심실 내 혈액을 충분히 배출시키지 못하여 LV dilatation, thrombosis 등의 부작용이 발생하게 될 수 있다[1,2].

다음과 같은 부작용으로 인한 낮은 생존율의 문제를 해결하기 위해 박동형 ECMO가 개발되었다. 박동형 ECMO는 박동 형태로 혈액을 체내에 공급하되 심장과 역박동의 형태로 혈액을 공급하여 관상동맥 순환을 돕고 심장의 부하를 낮추어 심실울혈 등의 부작용을 치료할 수 있는 장점을 가질 것으로 기대되고 있지만 박동형 ECMO의 개발이 아직 초기단계에 있기 때문에 in-vitro 실험으로만 진행되었다.

기존의 beat-to-beat 방식의 역박동의 경우 심전도 등의 추가적인 장비와 측정 절차가 필요하며 전기적인 신호를 이용하기 때문에 측정 시 오류로 인한 오동작의 위험성을 가지고 있어 이에 대한 개선이 요구된다. 무엇보다 ECG 신호는 심장의 전기적인 활동을 측정한 것이기 때문에 ECMO의 펌프에 의한 박동에 의해 counter-pulsation이 이루어지고 있는지 co-pulsation이 이루어지고 있는지 확인하기 어렵다.

심장의 박동과 ECMO의 박동을 모두 측정할 수 있는 IBP(Invasive Blood Pressure) 데이터를 이용하여 환자의 심장의 박동수를 측정하고 심장과 ECMO의 박동 간 co-pulsation이 발생하였는지 counter-pulsation이 발생하였는지 판단하기 위해 실시간으로 심층신경망 기술을 적용하고자 한다. 심장과 박동형 ECMO 간 counter-pulsation을 효율적으로 유지하기 위해 심층신경망을 이용하여 co-pulsation이 발생한 경우를 예측하고 해당 시점에서 박동형 ECMO의 bpm을 일시적으로 감소시키거나 증가시켜 박동 주기에 변화를 줌으로써 co-pulsation을 회피할 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구에서는 체외 실험에서 심장의 역할을 하는 VAD(Ventricular Assistance Device)의 bpm을 변경하였을 때, 제시한 심층신경망의 알고리즘이 심장 모델의 박동수 변화를 인식하고 그 펄스를 찾아 co-pulsation이 발생하였는지 확인하고 박동형 ECMO의 시점을 적합하게 이동하도록 판정하는지 평가하고자 한다.

2.연구 방법

체외 실험에서는 인체 혈압을 모사할 수 있는 두개의 챔버로 구성된 모의 순환 시스템에 심장 모델인 VAD와 박동형 ECMO를 동시에 연결하여 사용하였으며 시스템의 압력은 두 기기가 작동하는 동안 인체 평균 혈압인 100mmHg로 유지되도록 클램프를 통해 조절되었다. 실험을 진행하면서 심장 모델의 경우 10bpm씩 변경시키고 박동형 ECMO는 심장모델의 bpm에서 1씩 차이 나도록 설정 후 두 기기를 동작시켜 IBP 데이터 및 박동형 ECMO의 동작 신호 데이터를 저장 후 학습 데이터로 가공하였다.

IBP의 미분 데이터는 유량 데이터와 유사한 형태를 가지기 때문에 해당 데이터를 통해 어느 펄스가 심장 모델에 의한 것인지 박동형 ECMO에 의한 것인지 판단할 수 있으므로 심장 모델을 기준으로 40~100 bpm에 해당하는 데이터를 학습시켰다.

이후 Patient monitor를 통해 40~80 bpm으로 작동하는 심장 모델과 박동형 ECMO의 IBP 데이터 및 박동형 ECMO의 동작 신호 데이터를 실시간으로 PC로 전송하여

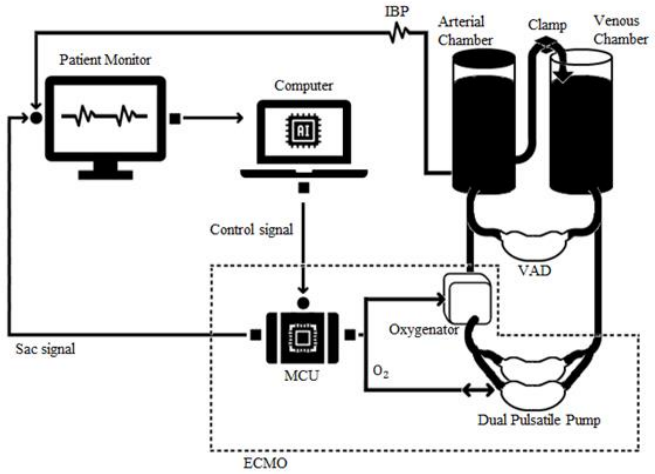


그림 1. 실시간 IBP 데이터 수집 및 펄스 구별을 위한 심장 모델(VAD)과 박동형 ECMO 체외 실험 회로

심층신경망을 적용시켜 심장 모델의 펄스와 박동형 ECMO의 펄스를 구분하는지 확인하였다. 심층신경망을 이용하여 IBP의 미분 데이터와 박동형 ECMO의 작동 신호 데이터를 통해 시간에 따라 각각의 포인트가 심장 모델의 펄스인지 박동형 ECMO의 펄스인지 판단하고 이에 대해 0~30의 점수를 부여하도록 하였다.

이후 심장 모델의 펄스가 박동형 ECMO의 한 주기 내 30% 내 존재한다면 co-pulsation 중에서 'lead'라고 판정하도록 하였고 30~70% 이내 존재한다면 counter-pulsation, 70~100% 내 존재한다면 co-pulsation 중 'lag'라고 판정하도록 하였다.

3. 연구 결과

심장 모델의 bpm을 기준으로 40~80 bpm에 대하여 10bpm씩 3분간 데이터를 측정하였으며 co-pulsation과 counter-pulsation이 어떻게 판정되는지 관찰하였다.

심층신경망이 예측한 심장 모델의 펄스 예측도는 bpm의 높낮이에 대해 큰 차이를 보이지 않았다.

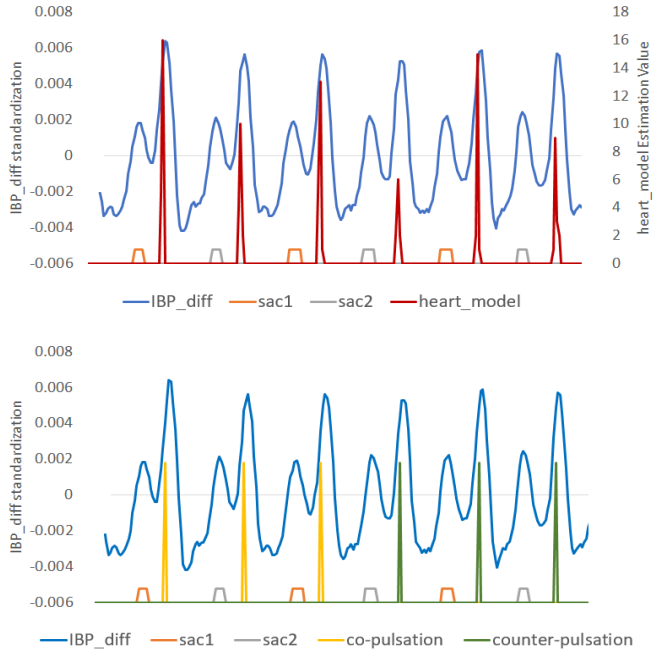


그림 2. Heart model의 펄스 예측 값을 통한 co-pulsation 및 counter-pulsation 판별

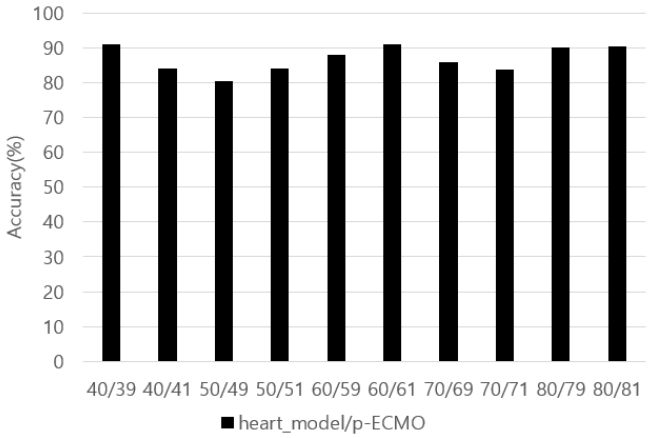


그림 3. bpm 별 심층신경망의 heart_model의 펄스 예측 값 정확도

전체적으로 나타나는 평균과 다르게 심장 모델의 펄스와 박동형 ECMO의 펄스가 합쳐지고 나눠지는 구간에서 심장 모델의 펄스 예측 값이 평균적으로 낮게 나타났으며 co-pulsation인 구간에서 심장 모델의 펄스 예측 값이 평균적으로 높게 나타나는 것을 확인하였다. 심장 모델의 bpm이 높을수록 펄스의 주기가 빨라져 심층신경망의 판정구간 안으로 좀 더 좁은 파형이 들어와 심장 모델의 예측 값이 다소 낮게 나타나는 것을 확인하였다.

실시간으로 정확도 분석 시 하드웨어나 소프트웨어적으로 안정적이지 않은 경우 IBP 및 박동형 ECMO의 동작 신호에 노이즈가 발생하여 그림 3과 같이 심장 모델의 펄스 예측 값이 감소하는 부분이 나타났으나 순간적인 하나의 펄스를 감지하지 못하여 co-pulsation이 급격하게 발생하지 않기 때문에 노이즈에 취약하다고 보이지 않는다.

다음과 같은 결과를 바탕으로 co-pulsation인 상황에서 심장 모델의 bpm이 변경되었을 때, 심층신경망이 counter-pulsation을 유지하기 위해 박동형 ECMO의 펄스를 심장 모델의 펄스 사이에서 적절하게 판정하는지 추가적으로 확인하여 보완한다면 박동형 ECMO의 효율을 더욱 향상시킬 수 있을 것으로 판단된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건 복지부,식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기 연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유 번호: 1711138314, KMDF_PR_20200901_0159)

5.참고 문헌

[1] Kotani, Yasuhiro, et al. "Left atrial decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for left ventricular failure in children: current strategy and clinical outcomes." *Artificial organs*, Vol.37, No.1, p.29-36, 2013

[2] Barrett, Cindy S., et al. "Pediatric ECMO Outcomes: Comparison of Centrifugal: Versus: Roller Blood Pumps Using Propensity Score Matching." *ASAIO journal*, Vol 59, No.2, p.145-151, 2013

P-229

분엽 절제술 중 인도시아닌 그린의 형광 이미지를 사용하여 폐암 및 분절간 평면을 동시에 실시간으로 시각화

김경수[1,2], 전옥화[1,2], 최병현[1,2], 노지윤[1,2], 이준희[1,2], 어재선[3], 김법민[4] & 김현구[1,2]

고려대학교 구로병원 흉부외과[1]

고려대학교 의과대학[2]

고려대학교 구로병원 핵의학과[3]

고려대학교 바의오의공학과[4]

Real-Time Visualization of Lung Cancer and Intersegmental Plane Simultaneously using Indocyanine Green Fluorescence Images during Segmentectomy

Kyungsu Kim[1,2*], Ok Hwa Jeon[1,2], Byeong Hyeon Choi[1], Jiyun Rho[1,2], Jun Hee Lee[1], Jae Seon Eo[3], Beop-Min Kim[4] and Hyun Koo Kim[1,2*]

[1]Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Guro Hospital, College of Medicine, Korea University, Seoul,Korea.

[2]Department of Biomedical Sciences, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea.

[3]Department of Nuclear Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

[4]Department of Bio-Convergence, Korea University, Seoul, Korea.

[*]kimhyunkoo@korea.ac.kr

Abstract

Purpose: Segmentectomy is one of limited resection required for compromised patients and early-stage lung cancer, in which accurate detection of tumor margins is the key to success. However, not only lung tumor is difficult to detect, but also the intersegment plane is not easy to identify. In this study, we develop a method for simultaneous visualization of lung cancer and segmental planes by fluorescence imaging using intravenously injection of indocyanine green (ICG) at different time points and dose and evaluated its feasibility through preclinical and clinical study.

Methods: Twelve rabbits with lung cancer were established, and ICG (2 mg/kg) were injected intravenously 12 hours before surgery. After identifying the lung cancer using the fluorescence imaging system, the targeted segment was ligated. And then, segmental line of targeted segment was detected using fluorescent imaging system after intravenously injection of ICG (0.6 mg/kg). We enrolled 3 consecutive patients diagnosed with lung cancer. The feasibility of the method for simultaneous visualization of lung tumor and segmental planes by fluorescence imaging using ICG was evaluated in the patients. The fluorescence signal of tumors, targeted segments, and non-targeted segments was quantified using the fluorescent signal-to-background ratio (SBR).

Results: In preclinical study, ICG fluorescence imaging simultaneously visualized the lung tumor and the intersegmental plane of the targeted segment in all rabbit models. The SBR of tumor (4.38 ± 0.07) and non-targeted segments (10.53 ± 0.76) were significantly higher than the targeted segment (1.61 ± 0.17). In patients with lung cancer, the resection margin of the lung cancer and intersegmental planes were also determined during surgery, and the segmentectomy was performed successfully. The SBR of tumor (3.24 ± 0.09) and non-targeted segments (6.08 ± 0.46) were also significantly higher than the targeted segment (1.12 ± 0.08).

Conclusion: Armed with the simultaneous visualization of lung cancer and intersegment planes by fluorescence imaging, image-guided surgery enables complete tumor resection with minimal negative margins that can improve quality of life and increase the survival rate of cancer patients.

1. 연구 배경

폐암은 전 세계적으로 암 관련 사망의 주요 원인입니다. 암 치료에 있어 수술적 치료는 초기 폐암의 생존율을 높이기 위한 최선의 선택입니다. 수술을 받지 않은 환자에 비해 수술적 치료를 받은 환자는 5년 생존율이 10배 증가한다는 보고가 있습니다[1]. 또한 컴퓨터 단층 촬영(CT)으로 인해 수술 전 작은 암을 발견할 수 있는 수가 증가하고 있으며, 분엽 절제술 및 쐐기 절제술과 같은 최소 절제 암 수술이 기존에 주로 행해지던 폐엽 절제술보다 더 좋은 예후를 보인다는 보고가 있습니다[2]. 최근 JCOG 0802의 결과에 따르면 폐암의 크기가 2 cm 미만인 환자에게 분엽 절제술 및 폐엽 절제술 을 받은 환자의 생존율에 차이가 없는 경향을 보였습니다. 특히, lung adenocarcinoma 와 minimally invasive adenocarcinoma 대한 수술 후 5년 생존율은 100%였습니다. 따라서 폐암을 진단받는 평균연령이 70세로 높은 경향을 고려하였을 때 다양한 동반질환 및 합병증이 생길 수 있을 뿐만 아니라, 환자의 수술 후 삶의 질 보장을 위해 분엽 절제술 혹은 쐐기절제술과 같은 최소 침습 정밀 암수술을 시행해야 합니다. 해부학적으로 분엽 절제술은 일반적으로 쐐기절제술보다 더 효과적인 것으로 간주됩니다.

성공적으로 분엽 절제술을 수행하기 위해서는 폐암이 위치한 분절간 평면을 정확하게 검출하는 것이 매우 중요합니다. 그러나 수술 중, 특히 로봇이나 비디오 흉강경을 이용한 수술에서는 폐암을 발견하기

어려울 뿐만 아니라 암이 위치한 분절간 평면을 식별하기가 어렵습니다. 인도시아닌 그린(ICG)은 현재 FDA 승인을 받은 형광 조영제이며 많은 연구들에서 폐암 검출을 위해 ICG를 사용하고 있습니다. ICG 기반 NIR 형광 이미지는 수술 중 폐암을 식별하는 데 유용한 도구입니다.

본 연구에서는 시간차를 두고 정맥으로 ICG를 주입여 이용한 폐암과 분절간 평면을 동시에 식별하고 이를 실제 폐암 수술에 대한 적용 가능성을 평가를 위해 전임상 및 임상 연구를 수행하였습니다. 폐암과 분절간 평면의 동시 시각화를 통해 정상조직을 최소한으로 절제하고 종양의 완전한 절제가 가능한 것을 확인하였습니다. 이로부터 암수술을 받은 환자의 수술 후 삶의 질을 향상시키고 생존율을 향상시킬 수 있습니다.

2.연구 방법

실시간으로 CT를 이용한 토끼 폐암모델확립 방법을 참고하여 본 연구에 적용하였으며[3], 본 동물실험은 고려대학교 의과대학 동물실험 윤리위원회 (KOREA-2020-0110)의 감독하에 수행되었습니다.

총 12마리의 폐암모델에 ICG (2 mg/kg)를 수술 12시간 전에 정맥 주입하였으며, 형광 이미징 시스템을 사용하여 폐암을 확인한 후 표적 분절간 평면을 결찰시켰습니다. 그런 다음 ICG (0.6 mg/kg)를 정맥 주사하여 표적 분절간 절제면을 검출하였다.

폐암 진단을 받은 환자 3명이 본연구에 참여하였습니다. ICG를 이용한 형광 이미징을 통해 폐종양과 분절간 평면을 동시에 시각화하는 방법의 가능성을 환자에서 평가하였습니다. 이후 형광 신호와 배경의 대비차를 정량적으로 분석하여 종양, 표적 세그먼트 및 비표적 세그먼트의 형광 신호를 비교하였습니다.

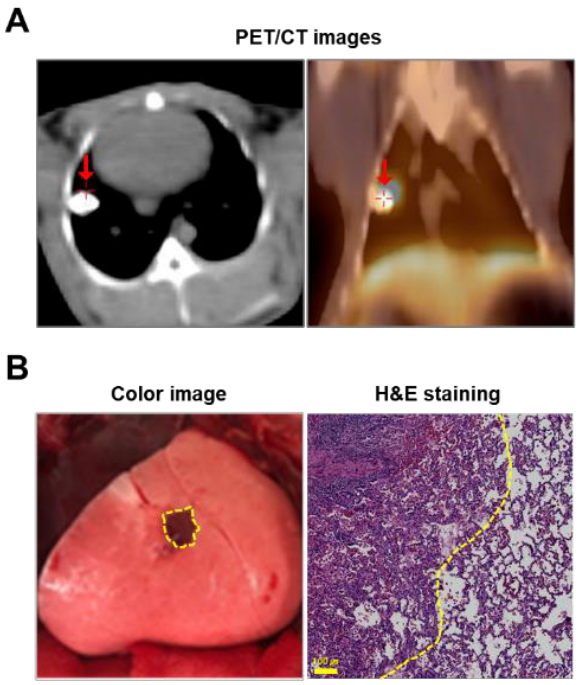


그림 1 중형동물 폐암 동물 모델 확립

3. 연구 결과

모든 토끼 폐암모델은 PET/CT와 H&E를 통해 확인되었습니다 (그림 1).

전임상 연구 결과에서 ICG 형광 이미징은 모든 토끼 모델에서 폐 종양과 표적 분절의 분절간 평면을 성공적으로 동시에 시각화했습니다. 형광신호와 배경의 비율에 대한 상대적 값은 종양과 (4.38 ± 0.07)과 비표적 분절 평면(10.53 ± 0.76)이 표적 분절 평면(1.61 ± 0.17)보다 유의하게 높았다(종양 vs. 표적 분절 평면, $p < 0.01$; 비표적 분절 평면 vs. 표적 분절 평면, $p < 0.0001$).

폐암 환자의 경우 수술 중 폐암과 분절간 평면이 동시에 성공적으로 식별할 수 있었으며, 이후 분절절제술을 시행하였다. 형광신호와 배경의 비율에 대한 상대적 값 역시, 종양(3.24 ± 0.09)과 비표적 분절 평면(6.08 ± 0.46)이 표적 분절 평면(1.12 ± 0.08)보다 유의하게 높았다(종양 vs. 표적 분절 평면, $p < 0.01$; 비표적 분절 평면 vs. 표적 분절 평면, $p < 0.0001$).

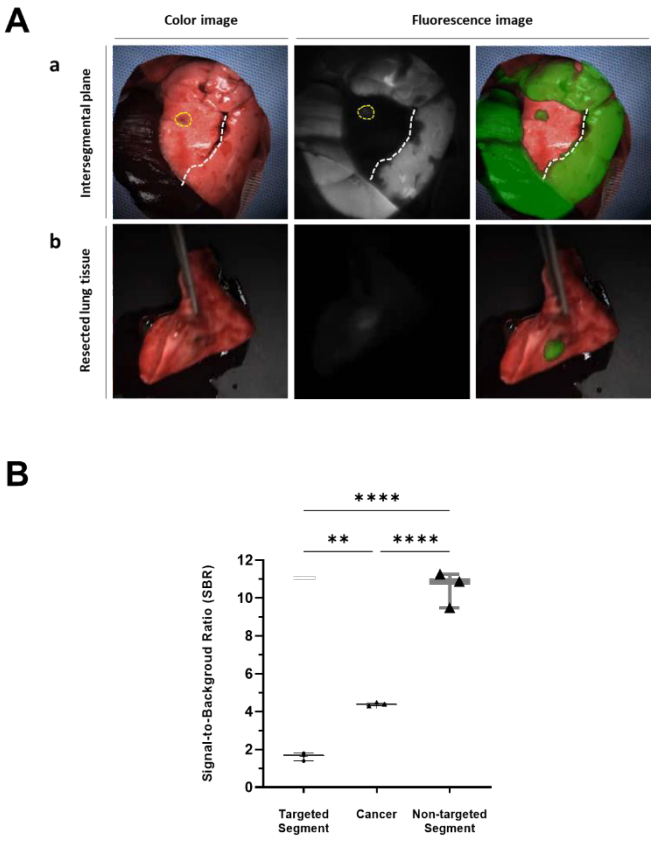


그림 2 중형동물 폐암모델에서 ICG의 정맥주입을 이용한 폐암 및 분절간 평면의 동시 시각화

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음 (NRF-2018R1D1A1B07048721).

5.참고 문헌

[1] Aliperti LA et al. Annals of surgical oncology. Mar 2011;18(3):603-607.

[2] Naidich DP et al. Radiology. Jan 2013;266(1):304-317.

[3] Choi BH et al. PLoS One. 2017 Jun 13;12(6):e0179220.

P-230

각막 내피 세포 이식을 위한 펄스 자기장 위치제어 시스템 평가

정지명[1*], 강성민[2], 최성욱[3]

강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과[1], 강원대학교 의료기기연구소[2], 강원대학교 기계의용공학과[3]

Evaluation of Pulse Magnetic Field Positioning System for Corneal Endothelial Cell Transplantation.

Jimyeoung Jeong[1*], Seongmin Kang[2], Seongwook Choi[3],

School of Smart Health Science and Technology, Kangwon National University, Korea[1]

Medical Device Research Institute, Kangwon National University, Korea[2]

School of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, Korea[3]

[*]wintertree24@kangwon.ac.kr

Abstract

Corneal transplantation is a surgery that restores vision by transplanting normal corneal endothelial cells to patients with decreased vision due to damage or genetic disorders of the corneal endothelial cells. Transplantation procedure involves the ophthalmologist using a microscope to visualize the inner corneal space and delicately transfer and attach the endothelial cells using surgical tools directly to the thin membrane of the endothelial cell layer. The corneal endothelial cells are composed of a thin single-layered membrane, and during the process of folding and transferring the tissue, there is a problem of damaging the tissue or causing injury to the corneal endothelium due to the delicate manipulation of inserting and unfolding the tissue at the corneal incision site. When the same average voltage is applied through a magnetic field controller and an SMPS, a difference in the current form between pulsed and continuous DC voltages occurs. Pulsed voltage generates a higher magnetic field intensity than continuous voltage when the same average current flows through them. Therefore, the aim of this study is to measure the speed of movement of magnetic particles depending on the waveform variation of the current and represent it numerically.

1. 연구 배경

각막 내피 이식 수술은 각막 내피 세포에 영향을 미치는 질환을 치료하는 수술적 방법으로, 내피 세포는 각막의 수액을 배출하고 각막 투명도를 유지하는 역할을 하며 내피 세포가 손상되거나 질병에 걸리면 각막이 흐리게 되어 시력에 영향을 주며 각막 내피의 손상은 감염, 합병증, 노화, 외상, 유전적 질환 등으로 인해 발생할 수 있으며, 각막의 부종과 혼탁으로 이어져 시력 상실을 초래할 수 있다.

DMEK은 각막 내피를 분리하여 이식하는 수술로, 전체 각막 이식술보다 더 빠른 시력 회복과 낮은 면역거부반응을 보인다. DMEK은 기존의 각막 중간층인 조직(Stroma)을 그대로 유지하며 내피조직을 현미경으로 확인하며 내피세포를 이송하고 부착하는 방법으로 진행되는데, 절개를 통해 손상된 Descemet막과 각막 내피 세포를 제거한다. 이 과정에서 시술자의 숙련도가 낮을 경우 내피세포 손상 위험이 있고, 각막 전방이 협소하여 수술 시간이 지연되거나 이식 실패가 발생할 수 있다. DMEK 수술은 환자의 Descemet막과 내피를 현미경을 활용하여 각막내 공간을 확인하며 선택적으로 제거한 후에 수술 도구를 이용하여 Descemet막을 각막 내피조직을 이송하고 부착하는 방법으로 진행된다. 이 과정에서 내피 세포들이 1층의 얇은 막형태로 구성된 얇고 넓은 형태의 조직이기 때문에 이식 중에 조직이 직접적인 접촉으로 인해 손상될 위험이 있고, 각막 전방이 매우 협소하므로 다른 부위에 점착되거나 접힘 조직이 펼쳐지지 않아서 수술 시간이 지연되거나 이식에 실패하는 경우가 발생한다.[1]

자기장 제어기를 통해 솔레노이드에 펄스형 전압이 인가되면 솔레노이드에 연속적인 전압을 인가해 주었을 때와 전류 형태의 차이가 발생한다. 펄스형태의 전압에 형성된 전류의 파형은 연속적인 전압에 의해 생성된 전류 파형보다 더 강한 자기장 세기를 형성한다.[2] 따라서 본 연구의 목적은 전류의 파형 변화에 따른 자기 입자의 이동속도를 측정하여 수치로 표현하는 것이다.

2.연구 방법

본 실험에 사용된 솔레노이드는 코일형 전자석으로 코어는 코발트 아이언 재질을 사용하였으며 구리선을 사용하여 제작하였다. 코발트 아이언은 2.25(Tesla)의 포화 자속을 가지고 있고 투자율은 8000으로 강력한 자기장을 만들 수 있다.

코일형 전자석을 내장한 Manipulator와 전류 및 전자석의 세기를 조절하는 제어기, 자성체의 이송 방향을 입력하는 조이스틱으로 구성되어 있다. Touch Screen을 통해 코일형 전자석에 가해지는 PWM의 수치를 확인할 수 있다.

manipulator는 각막을 관찰할 수 있는 중심창을 중심으로 네 개의 전자석이 상하 좌우에 배치되어 있으며 조이스틱에 의해 이동하려는 지점의 전자석이 자기장을 발생한다. 조이스틱의 방향이 전자석의 위치와 일치하지 않고, 두 전자석이 사이를 가리키는 경우, 두 전자석의 자기력 세기는 조이스틱의 방향 비율로 배분된다. manipulator의 최적 위치는 시술자가 수술의 편의를 위해 바꿀 수 있으며



그림 1. 솔레노이드를 이용한 자성체 수평이동

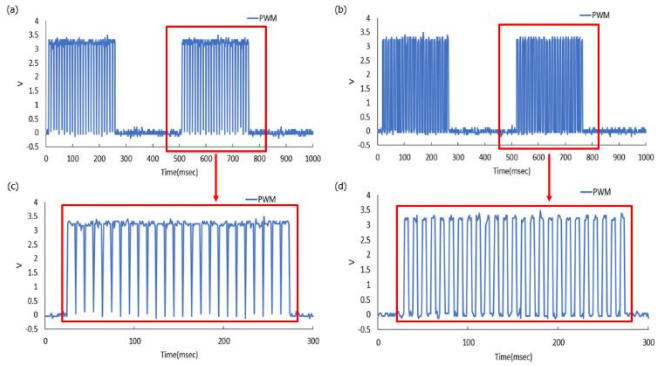


그림 2. 코일형 전자석에 가해지는 전압의 형태

조이스틱의 방향과 혼동하지 않기 위해 제어기에 manipulator의 방향을 재 지정할 수 있다. 시술자는 자기장의 전달 범위를 조정할 수 있으나 상황에 따라 manipulator를 자성체에 가까이 이동하여 좀 더 큰 자기력을 전달할 수 있다.

그림 1과 같이 전자파 차단 필름위에서 코일형 전자석을 사용하여 자성체를 수평이동 시키는 실험을 진행하였다. (a)는 코일형 전자석에 펄스형태의 전압과 연속적인 전압을 가해주어 실제 수술과정에서 manipulator를 통해 자성체를 당기는 상황을 모사하였다. (b)는 각막 내피 조직에 자성체를 부착한 형태를 모사한 것으로 두께 0.1mm이고 길이가 3mm인 구리선을 가지고 제작하였고 자성체의 무게는 6mg, 12mg, 18mg으로 무게에 따른 속도 변화를 보기 위해 같은 형태의 다른 무게로 제작되었다. 코일형 전자석에 펄스형태의 전압을 인가하여 생성된 전류와 연속적인 전압을 인가하여 생성된 전류의 차이를 oscilloscope를 통해 측정하고 전류의 형태에 따른 자성체의 속도를 측정하여 비교 분석하였다.

자기장 제어기의 H-bridge에서 전원을 켜고 끄면서 발생시킨 펄스형태의 전압은 전류에 형태에 변화를 준다. 그림 2와 같이 전압이 인가되면서 전류의 파형에 변화를 주고 자기장 제어기의 조이스틱을 통해 PWM을 제어하면서 평균 전압의 세기를 조절하여 실제 가해지는 자기장의 세기를 조절한다.

3. 연구 결과

그림 3은 같이 펄스형태와 연속적인 형태의 전압을 인가하였을 때 발생하는 전류 형태의 차이다. 동일한 평균전압을 인가하였을 경우 펄스형태의 전압이 연속적인 전압보다 더 강한 자기장 세기를 가지는 것을 확인할 수 있다. 그림 3의 (a)는 펄스형태의 32V 전압을 50duty로 가해주는 경우 전류의 암페어는 0~0.5(A)까지 변화하고 16V의 연속적인 직류 전압을 가해주면 전류는 0.2(A)에서 직선적인 형태를 보인다. (b)의 경우는 16V 전압을 50duty로 가해주어 0~0.22(A) 전류의 파형이 생기고 8V의 연속적인 직류 전압을 가해주어 0.1(A)의 전류를 가진다.

그림 4는 각막 내피 세포 조직에 자성을 가지는 scaffold를 부착한 자성체를 모사한 그림 2의 (b)의 형태로 제작된

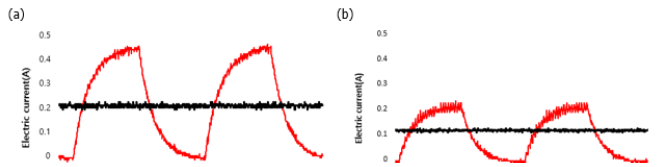


그림 3. 펄스형태의 전압과 연속적인 DC전압이 가해질 경우 생기는 전류의 파형에 차이

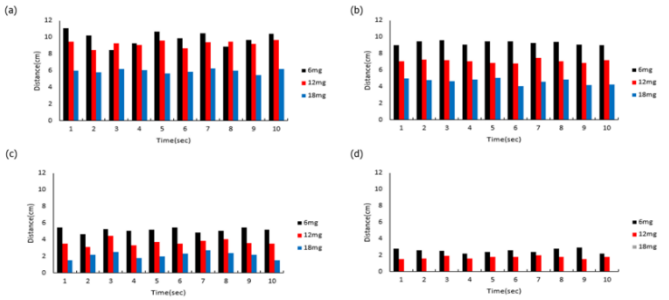


그림 4. 전자파 차단 필름위의 전압의 형태에 따른 자성체 수평이동 속도 측정 비교 그래프

자성체를 코일형 전자석을 통해 수평이동 시켰을 때의 속도를 측정한 그래프이다.

그림 4 (a)는 전자석에 32V 50duty로 펄스형 전압을 인가하여 자성체를 수평이동 시켜 나타낸 속도 그래프로 (b)에서 전자석에 연속적인 16V DC 전압을 인가하여 자성체를 수평이동 시켜 나타난 자성체의 속도보다 빠른 것을 알 수 있다. 또한 (d)에서는 전자석에 8V의 연속적인 DC전압을 인가하여 18mg의 무게인 자성체를 수평이동 시켜보려 했으나 자기장 세기가 작아 자성체가 이동할 정도의 힘을 가하지 못한 것을 볼 수 있다. 이 그래프를 통해 같은 크기의 평균전압이 가해지는 경우 펄스형태의 전압이 연속적인 전압보다 더 좋은 효율을 보이는 것이 확인이 가능하다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부,식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기 연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 1711138291, KMDF_PR_20200901_0148-02)

5.참고 문헌

[1] Jeon, Sungwoong, et al. "Magnetically actuated microrobots as a platform for stem cell transplantation." *Science Robotics*, Vol.4, No.30 p. eaav4317, 2019

[2] Min, Kyoung Ah, et al. "Pulsed magnetic field improves the transport of iron oxide nanoparticles through cell barriers." *Acs Nano*, Vol.7, No.3, p.2161-2171, 2013

P-231

응급의학에서 의용생체공학의 적용
: 기관 내 삽관 보조 실시간 이산화탄소 감지 스타일렛

주윤하[1*], 김윤직[1], 최동현[2], 김기홍[1&], 임혁재[1], 홍기정[1], 강현정[3], 문보현[3], 송경준[4], 이정찬[2, 5&]

서울대병원 응급의학과[1]

서울대학교 협동과정 바이오엔지니어링[2]

서울대학교병원 의생명연구원 응급의료연구실[3]

서울특별시보라매병원 응급의학과[4]

서울대학교 의과대학 의공학교실[5]

Application of biomedical engineering in emergency medicine
: Real-time CO2 Sensing Stylet Assisted Intubation

Yoon Ha Joo, PhD[1*], Yoon Jic Kim, MD[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]

Laboratory of Emergency Medical Services, Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital[3]

Department of Emergency Medicine, Seoul Metropolitan BORAMAE Medical Center[4]

Biological Engineering, Seoul National University Medical Research Center[5]

[*]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.

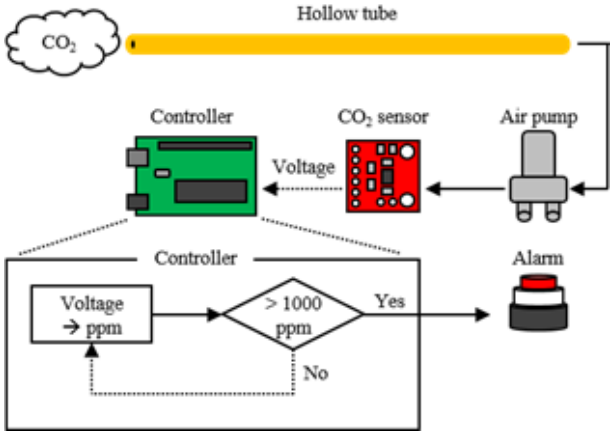


그림 1. 실시간 CO2 탐지 스타일렛

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].

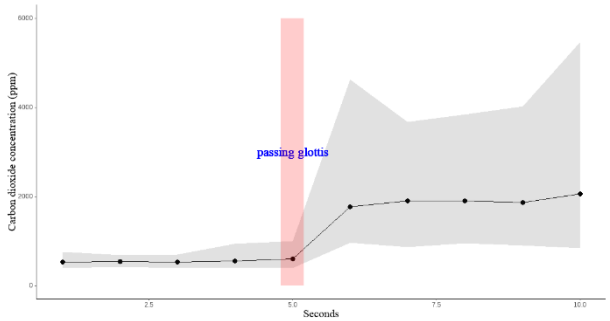


그림 2. 삽관 중 다양한 위치의 CO2 농도

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].

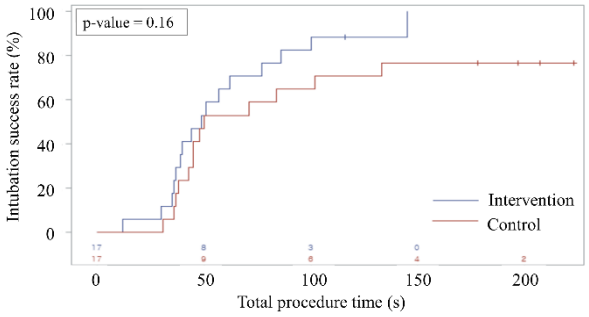


그림 3. 총 소요시간에 대한 누적 위험도

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-232

절제 불가능한 악성 담관 폐쇄를 위한 담관 고주파 소작술용 양극성 자가확장 전극

박유빈[1] , 원동성[1] , 이상수[2] , 박정훈[1*]

서울아산병원 의공학연구소[1] , 서울아산병원 소화기내과[2]

Endobiliary radiofrequency ablation with bipolar self-expandable electrode for unresectable malignant biliary obstruction

Yubeen Park[1] , Dong-Sung Won[1] , Sang Soo Lee[2] , Jung-Hoon Park[1*]

[1]Biomedical Engineering Research Center, Asan Medical Center, Asan Institute for Life Science, Korea

[2]Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Korea

[*]jhparkz@amc.seoul.kr

Abstract

Radiofrequency ablation (RFA) was increasingly being presented to palliate unresectable malignant biliary obstruction (MBO) and prolong stent patency. However, conventional methods such as catheter-type electrode have limitations in that the ablation range is incomplete due to insufficient contact between the tissue and the electrode. In this work, we developed bipolar self-expandable electrode (SE) and a customized RF generator. In addition, the efficacy and safety of the bipolar SE with a customized RF generator were investigated and the ablation ranges of the SE according to different ablation protocols was validated *ex vivo* and *in vivo*.

1. 연구 배경

악성 담관 폐쇄(malignant biliary obstruction)을 동반한 담관암은 간내외의 담관세포에 발생하는 악성종양으로, 외과적 절제가 표준 치료 방법으로 사용되고 있다. 하지만, 약 20-30%의 환자 만이 수술이 가능하다. 이에 절제 불가능한 악성 담관 폐쇄 환자는 담관 폐쇄 완화를 위해 스텐트 삽입술이 진행되고 있다. 스텐트 삽입술은 담즙의 흐름을 회복시켜 환자들의 삶의 질과 생존율을 향상시키나 스텐트의 기계적 물성으로 인한 종양 내증식(tumor ingrowth), 조직과증식(tissue hyperplasia), 세균 감염으로 인한 생물막(biofilm) 형성 및 담도 찌꺼기(sludge) 등으로 재협착의 가능성이 높아 스텐트 개통성 유지에 어려움이 있다[1].

고주파 소작술(radiofrequency ablation)은 고주파 교류에 의해 발생하는 마찰열을 이용하여 종양 조직에 국소 응고괴사(coagulation necrosis)를 유도하는 치료법으로 담관 폐쇄를 완화하고 스텐트 개통을 연장하기 위해 담관에서도 사용되고 있다. 현재, 주로 사용되고 있는 고주파 소작용 전극은 카테터 형태로 성공률이 높으나 상대적으로 직경이 넓은 담관이나 불규칙한 종양의 내부 성장으로 인해 전극과 담관 벽 사이의 접촉이 불충분하여 종양이 불완전하게 소작될 가능성이 있다. 또한, 카테터형 전극은 움직임이 제어되지 못해 성능면에서 불안정할 수 있다. 따라서, 절제 불가능한 악성 담관 폐쇄 치료에서 균일하고 균형 잡힌 소작 범위를 생성하기 위해서는 굴곡진 담관의 해부학적 특성에 적합한 새로운 형태의 담관 내 고주파 소작용 전극이 요구된다[2].

전극과 담관 벽 사이에 완전한 접촉과 균일한 소작 범위를 생성하기 위하여 형상기억합금인 니티놀 와이어를 편조하여 양극성 자가확장 전극(bipolar self-expandable electrode)을 개발했다. 소작 범위는 출력 파워, 온도, 소작 시간과 같은 변수에 비례하기 때문에 새로 개발된 기기의 경우 임상 적용을 위한 전임상 연구를 통해 변수와 소작 범위의 상관관계를 정량적으로 검증할 필요가 있다. 따라서 본 연구는 다양한 소작 조건에 따라 전극의 소작 범위를 검증하고, 양극성 자가확장 전극과 맞춤형 고주파 소작용 제너레이터의 효능 및 안전성을 돼지의 총담관(common bile duct)에서 조사하였다 (그림 1).

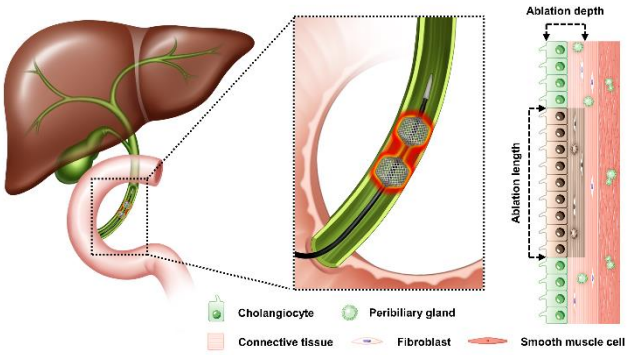


그림 1. 돼지의 담관에서 양극성 자가확장 전극을 이용한 고주파 소작술의 개략도

2.연구 방법

양극성 자가확장 전극은 0.09mm 두께의 64가닥의 니티놀 와이어를 사용하여 재직 되었고, 두 개의 전극은 8mm 간격으로 배치되었다. 완전히 확장된 전극은 8mm 직경의 5mm의 길이로 온도 센서도 전극에 부착되었다. 맞춤형 제너레이터는 주파수와 출력파워, 작동 시간을 조절할 수 있게 제작되었으며, 온도는 70℃를 유지하도록 설정되었다. 또한, 전극의 고른 소작 범위를 위해 두 전극의 극성을 5초마다 변경하도록 설계되었다(그림 2).

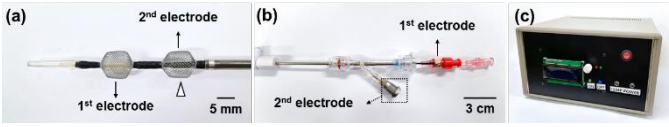


그림 2. 양극성 자가확장 전극과 맞춤형 제너레이터

소작 조건에 따른 소작 범위를 평가하기 위하여 적출된

돼지의 간에서 평가를 진행하였다. 소작 조건은 출력 파워와 소작 시간을 변수로 하여 설정하였으며, 주파수와 온도는 각각 500kHz와 70℃로 고정했다. 출력 파워는 5, 10, 15, 20, 25W, 소작 시간은 60, 120, 180, 240초로 나누어 총 20개의 조건에서 각각 5번씩 진행되었다. 소작된 돼지 간은 전극의 장축을 따라 절단되었으며, 소작 길이와 전극을 기준으로 소작 깊이를 측정하였다.

본 연구는 아산생명과학연구원 동물실험위원회의 승인(IACUC No. 2020-12-148)을 받았으며, 돼지 담관에서의 유효성 및 안전성 평가를 진행하기 위해 돼지 간을 통해 선정한 조건으로 총 9마리의 돼지에서 실험을 진행하였다. 선정된 조건은 출력 파워는 10, 15, 20W, 소작 시간은 120, 180, 240초로 나누어 총 9개 선정하였다. 돼지를 마취 후, 개복하고 십이지장을 2cm 절개하여 바터 팽대부를 통해 전극을 담관 내에 배치하여 해당 조건으로 고주파 소작술이 진행되었다. 모든 돼지는 고주파 소작술 후 담관 직경의 변화 평가 및 담관 내 피해 정도 평가를 위하여 담관 조영술과 내시경 평가가 진행되었으며, 평가 직후 안락사 되었다.

안락사 후, 담관을 적출하여 조직학적 분석을 위해 조직 샘플을 파라핀 블록에 고정한 다음 헤마톡실린-에오신 염색(H&E)을 진행했으며, 면역조직학적 분석으로 TUNEL, HSP70 염색을 진행했다.

3. 연구 결과

소작 범위는 모든 조건에서 명확하게 확인되었으며, 출력 파워와 소작 시간에 따라 점진적으로 증가하였다. 돼지 간의 소작영역은 낮은 출력 파워와 짧은 소작 시간에서는 부드러운 직사각형 형상으로 확인되었으나 조건이 상승할수록 타원형의 형상이 확인되었다. 양극성 자가확장 전극은 음극 방향으로 소작영역이 깊어지는 것을 방지하기 위하여 두 전극 간의 극성을 5초마다 전환되는데 이러한 기능으로 인하여 소작 영역이 모든 면에서 고르게 된 것을 확인할 수 있었다. 또한, 양극성 자가확장 전극은 소작 길이에 비해 소작 깊이면에서 우월성을 보였다. 이러한 결과는 양극성 자가확장 전극 및 극성 전환 기능이 전극과 전극 사이 중간 부에서 소작 깊이를 향상시킬 수 있을 것이라 예측된다(그림 3).

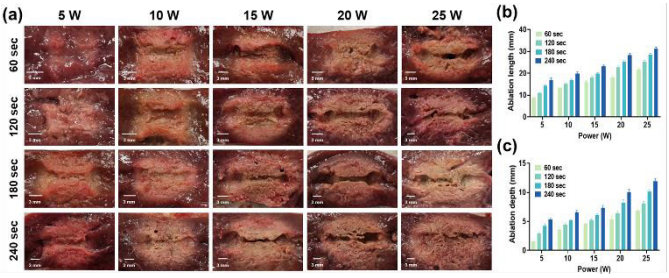


그림 3. 적출된 돼지 간에서의 소작 범위 평가

담관 조영술 결과, 고주파 소작술 직후 두 전극 사이에서 담관의 직경 감소가 관찰되었다. 내시경 소견 또한 돼지의 담관에서 다양한 정도의 홍반을 확인할 수 있었으며, 특히 전극과 전극 사이 부분에서 조직의 색상이 흰색으로 변경된 것을 확인했다. 이는 고주파 소작술 직후 발생한 열에 의해 조직의 수축이 발생하여 내강 협착이 발생한 것으로 예측되며, 추후 고주파 소작술 후 담관의 개통성 유지를 위하여 기존과 같이 스텐트 배치를 고려해야 할 수 있다(그림 4).

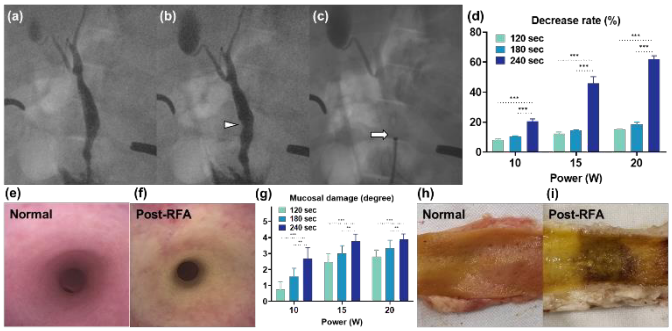


그림 3. 담관 내 고주파 소작술 후 담관조영술 및 내시경, 육안검사 결과

생체 내 결과는 육안, 조직학적, 면역조직학적 분석을 통해 평가되었다. 조직학적 결과, 염증 세포의 침윤 정도 및 TUNEL, HSP70 양성 정도 모두 조건이 증가함에 따라 유의하게 증가했다. 다중선형회귀를 통해 변수와 소작 범위의 상관관계 분석을 진행하였고, 회귀모델은 높은 정확도를 보였다(소작 길이: R^2=0.952, 소작 깊이: R^2=0.858). 이러한 결과를 바탕으로 해당 회귀모델을 통해 본 연구에서 제시한 조건 이외의 조건을 사용할 때 소작 범위를 예측해서 조건을 선정할 수 있음을 시사한다(그림 5).

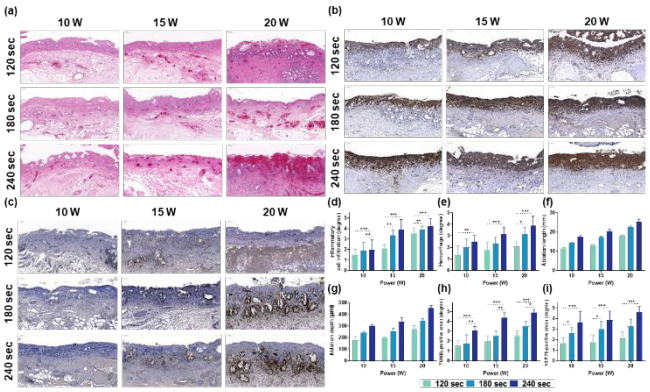


그림 5. 조직학적 분석 및 면역조직학적 분석 결과

따라서, 양극성 자가확장 전극과 맞춤형 제너레이터를 이용한 담관 내 고주파 소작술은 효과적이고 안전하며 담관 폐쇄 환자의 국소 소작을 위한 새로운 치료 전략으로써 유망할 것으로 보인다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기 의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: RS-2020-KD000079).

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2022R1C1C1003205).

5.참고 문헌

[1] Razumilava N, Gores GJ. “Cholangiocarcinoma” *Lancet,* Vol 383. No. 9935, p.2168-2179, 2014.

[2] Inoue T, Ito K, Yoneda M. “Novel balloon catheter-based endobiliary radiofrequency ablation system: Ex-vivo experimental study” *Dig Endosc,* Vol 32. No. 6, p.974-978, 2020.

P-233

전이 암세포 진단용 MRI 조영제 개발

김동선[1,2], 이경림[2], 전은영[2], 이종욱[1,2], 신창훈[2], 최준영[2], 김동규[2], 김희경[2*], 장용민[1*]

경북대학교 의용생체공학과[1]

대구경북첨단의료산업진흥재단 전임상센터[2]

Development of MRI contrast agent targeting metastatic cancer

Dongseon Kim[1,2], Kyungrim Yi[2], Eunyoung Jeon[2], Jongwook Lee[1,2], Chang-Hoon Shin[2], Jun-Young Choi[2], Dongkyu Kim[2], Hee-Kyoung Kim[2*], Yongmin Chang[1*]

Department of Medical &Biological Engineering, Kyungpook National University, Korea[1]

Preclinical Research Center (PRC), Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation (K-MEDI hub), Korea[2]

kds0433@kmedihub.ac.kr

Abstract

It is known that the metastatic ability of cancer cells is regulated by the leukotriene B4 receptor 2 (BLT2) signaling mechanism. Additionally, research has shown that BLT2 overexpression in ovarian cancer is involved in regulating STAT-3 and MDR1, leading to potential resistance to anticancer drugs. To address this issue, an MRI contrast agent targeting BLT2 was developed to enable early detection and prediction of cancer metastasis. The study confirmed the BLT2 targeting ability and functionality of the developed contrast agent, GdL4, as an MR contrast agent. Overall, the results of this study suggest that the new contrast agent targeting a new biomarker, BLT2 can play a pivotal role in facilitating the development of novel cancer theranostics, thus creating a new driving force in the large cancer diagnostic field.

1. 연구 배경

암은 우리나라에서 여전히 사망 원인 1위의 질병으로써 암 환자 또한 매년 8%씩 증가하는 추세이며, 그중 사망의 90%가 전이암에 의한 것으로 통계 된다[1]. 현대 의학적으로 진단이 가능한 암은 1cm^{3}이며 이는 10억 개의 암세포가 있을 때의 크기로써 이 정도의 크기에서는 CT, MRI 등의 진단 영상 검사가 가능하나, 0기의 암이라고 해도 이미 미세전이암(Circulation tumor cell) 형태로 혈액 내 존재하게 됨으로써 실제적인 전이 가능성 예측이 어렵다. 본 연구에서 제시하는 기술은 암세포의 성장, 침투 및 전이 능력이 BLT2 신호기전에 의해 조절되며 전이 가능성이 높은 암에서 BLT2가 과발현되는 현상에 근거하여[2], 이를 표적 하는 MRI 조영제 사용을 통해 암 진단 단계에서 전이 가능성을 제시 하려 한다.

2.연구 방법

AutoDock 프로그램을 customize하여 BLT2 단백질 표적 접합 작용기를 스크리닝 하고 가돌리늄 조영제 부분(Gd-DO3A)와 합성 후에도 표적성을 잃지 않는 구조를 도출한다. 리간드 및 최종 물질에 대해 ^{1}H NMR, HR-FAB-MS 장비를 활용하여 구조체 분석 및 합성 여부를 평가하였다.

BLT2 과발현 세포 확인 실험을 위해 난소암 세포주 A2780과 SKOV3 두 종에서 BLT2 발현 정도를 Western blot 실험을 통해 진행하였다. 그리고 SKOV3에서 GdL4의 세포 표적 실험을 진행하기 위해 세포 Fraction kit를 이용하여 조영제 표적 실험을 진행하였다. 이는 준세포 분획 키트를 활용하여 세포질, 막, 핵을 순차적으로 추출한 다음 BLT2 표적 조영제 GdL4의 세포 표적 능력 및 상대적 표적 위치를 파악하기 위함이다.

BLT2 표적용 MRI조영제로서의 효율성 평가를 위해 9.4T MRI[Bruke, Biospec 94/20, USA]의 Inversion Recovery 펄스 시퀀스(Pulse Sequence)를 이용하여 농도별 조영제의 T1, T2 이완시간을 측정하여 자기이완율을 측정하였다.

마지막으로 in vivo에서 BLT2 표적용 MRI 조영제의 효능 평가를 위해 BLT2 단백질 발현양이 많은 SKOV3 세포를 이용하였다. 동물모델은 5주령 Balb/c 누드마우스(nude mouse)의 오른쪽 옆구리에 1×10^{6}개의 SKOV3 세포를 피하(S.C. Subcutaneous) 이식하여 종양모델을 제작하였다. 이후 종양의 부피가 100~150 mm^{3}에 도달하면, MRI 영상 평가를 시작하였다. SKOV3가 발현된 종양 마우스에 개발한 조영제 GdL4와 상용 조영제 가도비스트(Gadobutrol, Bayer Schering Pharma, Germany)를 같은 농도인 0.1 mmol/kg로 각각 다른 군에 미정맥 투여하고 3시간동안 종양의 영상 대조도 변화를 관찰하였다. 이 때 MRI 시퀀스는 T1 RARE 시퀀스를 이용하였고 TR=760, TE=6.5, NEX=6, Slice Thickness = 0.5mm, Matrix 256x256x64, Scan time=4m52s의 조건으로 촬영하여 평가하였다. 3시간동안 종양의 신호강도 변화는 Image J 프로그램으로 ROI를 그려 분석하였다. 해당연구의 동물실험은 K-MEDI hub 실험동물운영위원회의 승인 후 시행되었다(KMEDI-23011103-00).

3. 연구 결과

BLT2 표적용 조영제(GdL4)의 물리화학적 분석은 리간드 및 최종물질에 대해 1H NMR, HR-FAB-MS 장비를 활용하여 구조체 분석 합성여부를 확인하였다. 또한 합성 완료된 GdL4의 순도는 HPLC를 통해 분석하였으며, 98.89%의 순도 결과를 얻었다(그림 1, 2).

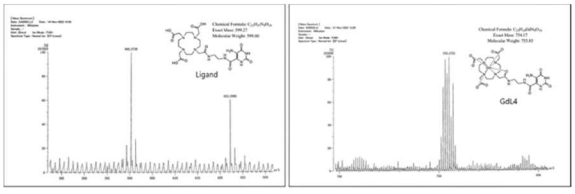
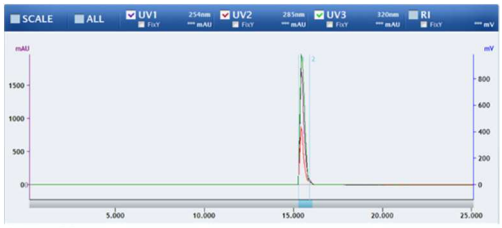


그림 1. GdL4의 리간드와 최종물질 HR-FAB-MS결과



	A(X)	B(Y)	C(Y)	D(Y)	E(Y)	F(Y)	G(Y)	H(Y)	I(Y)
Long Name	Index	Area	AreaIntgP(%)	Row Index	Beginning X	Ending X	FWHM	Center	Height
Units									
Comments	Integral Result of "GdL"	Integral Result of "GdL"	Integral Result of "GdL"	Integral Result of "GdL"	Integral Result of "GdL"	Integral Result of "GdL"	Integral Result of "GdL"	Integral Result of "GdL"	Integral Result of "GdL"
F(X)=									
1	1	588.33031	98.88685	927	15.25	16.11667	0.28314	15.43333	1988.54568

그림 2. BLT2 표적용 조영제 GdL4의 순도(HPLC)

BLT2 과발현 정도는 Western blot 실험결과 난소암 세포주로 알려진 A2780과 SKOV3 중 SKOV3에서 실제로 높은 양의 BLT2 단백질을 확인하였다(그림 3).

위 실험 결과로 확인된 세포 SKOV3를 Fraction kit를 이용한 조영제 표적실험을 진행하였다. 이는 BLT2 과발현 SKOV3 세포에 GdL4 및 가도비스트를 처리하고 24시간 뒤에 분획 키트를 통해 추출 후 9.4T MRI로 T1 영상을 획득하여 표적 유무를 평가하였다. 결과로는 GdL4에서 준세포 분획 키트를 활용한 세포질, 막 , 핵의 결과 중 핵 추출물에서 상대적으로 증가된 신호세기를 보여주며 표적효과가 확인되었다. 반면에 가도비스트에선 세 추출 부위 모두에서 표적 증강 효과를 보여주지 않았다(그림 4).

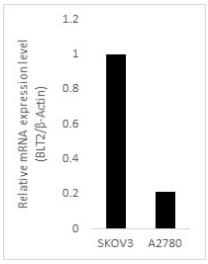


그림 3. 난소암 A2780과 SKOV3 세포의 BLT2 발현 정도의 정량화 결과

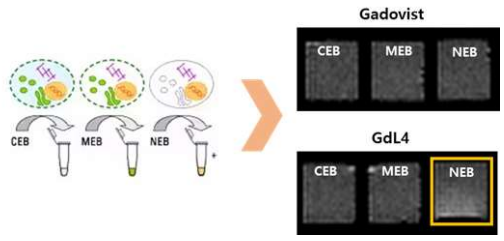


그림 4. BLT2 과발현 세포 SKOV3에서 약물 표적 실험

BLT2 표적능력을 확인 후 조영제로서의 효율성 평가를 위해 9.4T MRI를 이용하여 다양한 농도(0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1mM)에서 GdL4의 자기 이완율을 측정 측정하였다. 그 결과 GdL4에서 MRI T1 조영제의 효율성을 나타내는 r_1값이 4.55 $mM^{-1}sec^{-1}$로 임상에서 사용되고 있는 가도비스트의 r_1 과 비교하여 비슷한 값을 나타냄으로써 가돌리늄 진단 조영제로서의 효능을 검증하였다(그림 5).

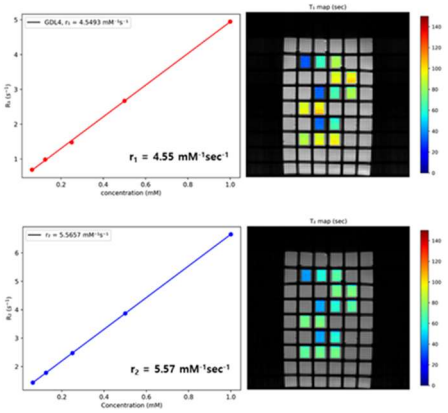


그림 5. GdL4조영제의 r_1, r_2 자기 이완율 측정 결과

최종적으로 in vivo MRI 평가를 통한 표적 조영제 효능평가는 SKOV3가 발현된 종양 마우스의 미정맥으로 GdL4와 가도비스트를 동일 농도인 0.1 mmol/kg로 투여하고 3시간 동안 종양의 영상 대조도를 관찰하였다. 그 결과 투여 2시간 이후, 가도비스트는 GdL4에 비해 빠르게 배출되어 영상 대조도가 차이가 떨어진 반면에, GdL4는 3시간까지 종양부위에서 조영증강이 관찰되었다(그림 6).

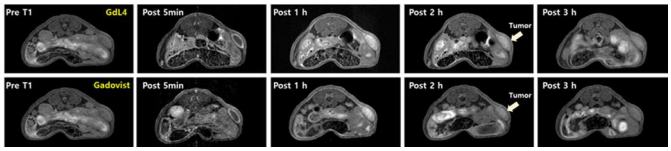


그림 6. 시간에 따른 종양의 조영 영상 대조도 변화

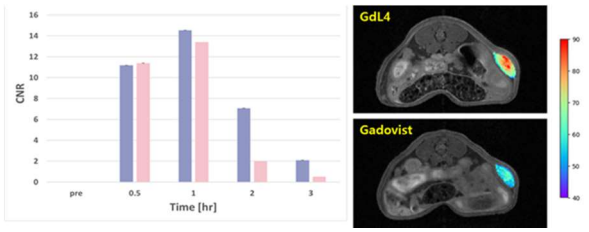


그림 7. 투여 후, 2시간째 MR color map과 영상대조도(CNR)

Image J 프로그램을 이용하여 종양에 ROI(Region of Interest)를 그려 신호 강도를 측정하였을 때, GdL4가 가도비스트보다 2시간 째에 약 3.5배의 조영증강도 차이를 보여주었으며, GdL4는 3시간까지 비교적 높은 종양의 조영증강을 유지하였다(그림 7). 결론으로 이 연구의 결과를 통해 암에 과발현된 BLT2를 표적하는 MRI 조영제를 이용하여 암의 조기 진단 단계에서의 암 전이를 미리 예측 하고 진단하는 것에 대한 가능성을 확인하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 K-MEDI hub 자체연구과제 [항암제 내성 및 전이 암세포 진단용 MRI 조영제 개발과 진단기법 확립] 및 국가신약개발사업 [간질환 동물모델을 이용한 거대고리형 간조영제의 비임상 평가과제]를 통해 수행 되었음.

5.참고 문헌

[1] Elucidation of mechanism for ligand efficacy at leukotriene B4 receptor 2 (BLT2), ACS Medicinal Chemistry Letter, 2020, 11, 1529-1534.1] .

[2] Role of the BLT2, a leukotriene B4 receptor, in Ras transformation, Oncogene, 2004, 23, 9259-9268..

P-234

간호일지를 통한 정신과 병동 입원환자의 자해 및 타해 발생 전 이상행동 분석

왕창원[1], 임하민[2], 주성우[3], 이중선[3], 신항식[4]

서울아산병원 의공학연구소[1]

서울아산병원 융합의학과[2]

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학과[3]

울산대학교 의과대학 서울아산병원 디지털의학과[4]

Analysis of psychiatric inpatients' abnormal behavior prior to self-harm or harm to others through nursing diary records

Changwon Wang[1], Hamin Lim[2], Sung Woo Joo[3], Jungsun Lee[3] and Hangsik Shin[4*]

[1]Biomedical Engineering Research Center, Asan Medical Center, Seoul, South Korea

[2]Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, Seoul, South Korea

[3]Department of Psychiatry, Asan medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea

[4]Department of Digital Medicine, Asan medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea

[*]hangsik.shin@amc.seoul.kr

Abstract

The purpose of this study is to investigate the types of abnormal behaviors exhibited by psychiatric inpatients before self-harm or harm to others through an analysis of nursing diary notes. Nursing notes contain important inpatient information such as specific behaviors and verbalization and it can be useful for observing abnormal behaviors that are closely related to self-harm and harm to others. A total of 7 nursing diary records from 4 patients engaged in self-harm and 3 patients engaged in harm to others were collected and used for analysis. The results showed that both patients with self-harm and harm to other patients had behavioral histories of sedation and refusal of instructions as common characteristics. There were no differences between self-harm and other-harm patients in terms of behavioral or verbal aberrations such as sedation, sleep disorders, and instruction refusal. However, harm to other patients showed a higher frequency of abnormal behavior in the physical domain compared to self-harm patients. The obtained results from this study suggest that analyzing nursing diary records may help identify abnormal behaviors that could lead to self-harm or harm to others.

1. 연구 배경

정신병동 입원 환자들은 우울증, 조현병, 망상, 인격장애, 불안장애 등 다양한 정신질환을 겪는다[1]. 적응증 및 중증도에 따라 차이는 있지만 정신과 병동 내 입원중인 환자의 자살 빈도는 매우 높은 것으로 알려져 있다[1]. 미국 내 병원 입원 환자 자살률을 조사한 Mills et al. (2008)의 연구는 매년 1,500명의 입원환자가 자살하며, 그 중 52%는 정신과 병동에서 발생하는 것으로 보고하였다[2]. 또한 Combs et al.(2007) 의 연구에 따르면, 중국, 유럽 등지에서 정신과 입원 환자 십만 명당 100-400명이 자살하는 것으로 보고하였다[3]. 타해의 경우에도 입원환자의 17%는 적어도 한번 이상의 타해를 저지르는 것으로 보고 되었다 [4]

자해나 타해 예방에 가장 중요한 1순위는 자타해 시도를 조기 발견하거나 발생 위험성을 사전 예측하는 것이다. 이를 위해, 정신과 병동 에서는 통상적으로 매 15-30분 간격으로 순회를 실시하며 간호사는 순회하면서 환자와 대화한 내용, 행동을 간호일지에 기록한다[1]. 간호일지는 순회 당시 환자의 구체적인 행동, 언행, 약물 복용정보 등을 비롯하여 자타해로 이어질 수 있는 중요한 환자 이상행동 정보를 포함한다. 따라서, 간호일지에 기록된 환자 행동을 분석하는 것은 환자의 자타해 위험성을 조기 발견 또는 사전 예측하는데 유용할 수 있다.

이 연구에서는 정신과 병동 입원환자 간호일지를 통해 자해 또는 타해로 이어질 수 있는 환자 이상행동을 탐색하는 것을 목표로 한다. 이를 위해 간호일지에 작성된 환자 이상행동과 자타해 발생 결과를 비교 분석하고 자해 또는 타해 발생과 관련성 높은 환자 이상행동을 정의한다.

2. 연구 방법

이 연구에서는 2023년 2월 17일부터 4월 12일까지 서울아산병원 정신과 병동에 입원하였던 환자 중 자해 또는 타해가 발생하였던 일부 환자의 간호 일지를 분석하였다 (자해: 4명, 타해: 3명). 환자 상태는 일반적인 심리학적 분류[5]에 따라 '인지', '행동', '기타'의 세가지 항목으로 분류하였고 간호일지에 기록된 다양한 환자의 이상 행동을 각 항목에 적절하게 배치 하였다. 환자가 보일 수 있는 이상행동은 그 종류가 매우 다양하지만 간호일지는 서술형으로 작성되므로 기록자마다 사용 언어나 작성 방식에 상이할 수 있다. 따라서 항목에 따라 배치할 때

<표 1. 간호일지를 통해 정의된 사용자 이상 행동>

항목	분류	이상행동 유형
인지	사고과정장애	혼잣말, 멍한 표정, 긴장, 혼자 웃음 (Silly smile), 망상
행동	언어적 행동	욕하기, 시비 걸기, 소리 지르기, 협박
	신체적 행동	물건 던지기, 병원 기물치기, 위협적 행동
기타		병동 배회, 진정 (Sedation), 수면장애, 지시거부

유사한 행동들은 대표성을 가지는 행동으로 카테고리화 하였다. 이상의 행동 분류 과정은 정신건강학과 전문의 자문을 통해 수행되었다. 표 1에 기술된 이상행동 유형은 간호일지에 기록되어 있는 환자의 모든 행동들을, 사전에 분류한 세가지 항목으로 분류한 결과를 보여준다.

3. 연구 결과

자해 환자들에게서 나타나는 주요 이상행동을 종합해보면, 언어적 행동과 기타 요인이 사고과정장애 또는 신체적 행동보다 많은 것으로 나타났다. 구체적으로 자해 환자에게서는 진정, 수면장애, 지시거부, 소리지르기, 시비걸기, 욕하기 행동이 빈번하게 관찰 되었으며, 빈도는 진정 및 수면장애, 소리지르기, 지시거부, 욕하기, 시비걸기, 병동 배회, 혼잣말, 멍한표정, 협박, 병원기물 파손, 위협적 행동 순으로 자주 나타났다. 모든 자해 환자들은 공통적으로 진정 및 수면장애가 있는 것으로 나타난 반면, 긴장, 혼자 웃음, 망상, 물건 던지는 행동과 같은 사고과정장애, 신체적 행동영역에서의 이상행동은 거의 발생하지 않았다 (그림 1).

타해 환자의 경우 언어적, 신체적 행동, 기타 영역에서 두드러진 특성을 보였으며, 대표적으로 소리지르기, 위협적 행동, 병동 배회, 수면장애, 지시거부 행동을 보이는 것으로 나타났다. 사고과정장애 영역에 해당하는 이상행동은 거의 나타나지 않았다. 구체적으로는 소리지르기, 위협적 행동, 병동 배회, 수면장애, 지시거부, 진정, 망상, 욕하기, 시비걸기, 협박, 물건던지기, 병원기물 치기, 긴장 순으로 빈번한 이상행동이 관찰 되었다. 모든 타해 환자들은 공통적으로 소리지르기, 위협적 행동, 병동 배회, 수면장애, 지시거부 이상행동을 보였으며, 멍한표정, 혼자 웃는 행동은 나타나지 않았다(그림 2).

4. 결 론

자해 및 타해 환자의 공통적인 특징으로는 진정, 지시거부에 대한 행동이력을 가지고 있는 것으로 확인되었다. 자해 환자와 타해 환자는 진정, 수면장애, 지시 거부 등의 행동이나 언어적 이상행동에서는 큰 차이를 보이지 않았다. 하지만, 타해환자의 경우는 자해환자와 비교하여 신체적 행동 영역에서 이상행동 빈도가 높은 것으로 확인되었다. 이 연구의 결과는 소수(N=7)의 간호일지 분석을 통해 도출된 것으로 일반화된 결과로 받아들여지는 데에는

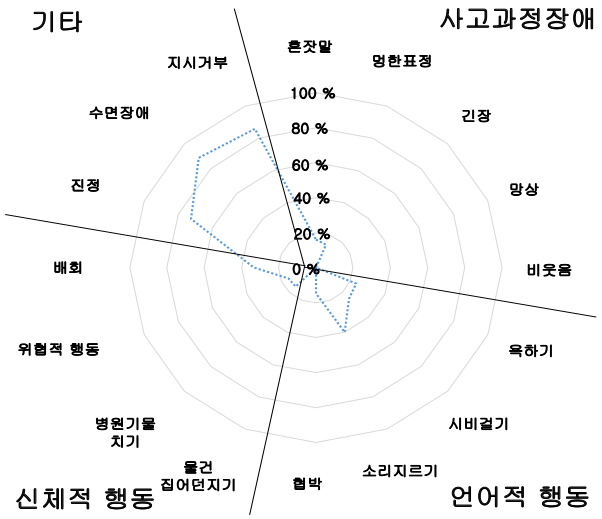


그림 1. 자해 환자에게서 두드러진 이상행동 (N=4)

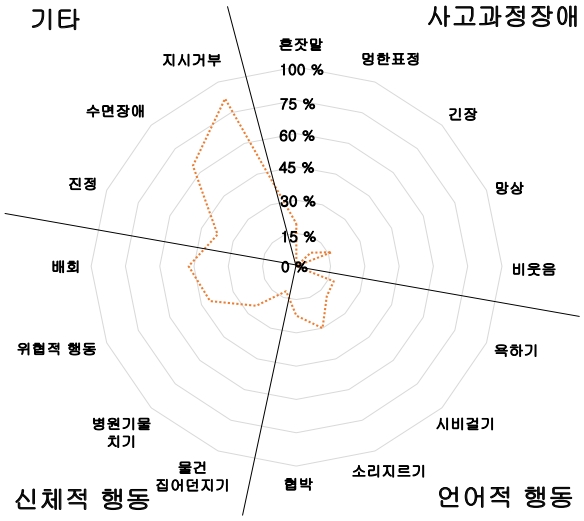


그림 2. 타해 환자에게서 두드러진 이상행동 (N=3)

한계를 가지나 간호일지 내용을 통해 자해 및 타해로 귀결되는 병동 내 입원환자의 이상행동 분석할 수 있는 가능성을 시사한다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건산업진흥원 정신건강연구개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(No. HI22C1668).

6. 참고 문헌

[1] H. Y. Shin, Y. S. Shin, J. H. Ju, H. S. Jang, J. Y. Hong, H. J. Jeon, B. H. Yu "A Study on Reliability and Validity of the Nurses' Global Assessment of Suicide Risk(NGASR) for Psychiatric Inpatients," *J Korean Acad Psychiatr Ment Health Nurs*, Vol. 21, No. 1, p. 21-29, 2012

[2] P. D. Mills, J. M. DeRosier, B. A. Ballot, M. Shepherd, J. P. Bagian "Inpatient suicide and suicide attempts in Veterans Affairs hospitals," *Jt Comm J Qual Patient Saf.*, Vol. 34, No. 8, p. 482-488, 2008

[3] M. D. Combs, S. Romm "Psychiatric inpatient suicide: A literature review," *Primary*, Vol. 14, No. 12, p. 67-74, 2007

[4] L. Iozzino, C. Ferrari, M. Large, O. Nielssen, G. de Girolamo "Prevalence and Risk Factors of Violence by Psychiatric Acute Inpatients: A Systematic Review and Meta-Analysis," PLoS One, Vol. 10, No. 6, p. e0128536, 2015

[5] J. Bruner, L. Postman "Perception, cognition, and behavior," Journal of Personality, Vol. 18, p. 41-31, 1949

P-235

돼지 장골동맥에서 편직기술을 이용한 폐쇄형 셀 구조 자가 확장형 금속 스텐트의 효과평가

류대성, 원동성, 어승진, 연채은, 박정훈*

서울아산병원 의공학연구소

Efficacy of Knitted Closed-cell Self-expandable Metallic Stent in the Porcine Iliac Artery

Dae Sung Ryu, Dong-Sung Won, Seong Jin Eo, Chae Eun Yun, Jung-Hoon Park*

Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Korea

*jhparkz@amc.seoul.kr

Abstract

The open-cell self-expandable metallic stent (SEMS) commonly used for angulated vessels or tortuous anatomy. However, stent-related complications remain in complex iliac lesions caused by stent-in-restenosis due to neointimal proliferation, thrombus formation, and lead to inflammation. Herein, we developed the closed-cell SEMS using the hand-knitted technique and expanded-polytetrafluoroethylene (e-PTFE) as a covering membrane to evaluate patency, thrombosis, and thickness of neointimal hyperplasia formation. The aim of this study was to investigated the efficacy of a knitted closed-cell SEMS with or without e-PTFE in the porcine iliac artery

1. 연구 배경

혈관 내 치료는 환자의 이환율을 줄이기 위한 최소 침습적 치료 방법으로 발전해왔다. 특히, 피막 유무에 따른 풍선 확장을 이용한 금속 스텐트 혹은 자가 확장이 가능한 금속 스텐트(Self-expandable metallic stent, SEMS)는 기술적 성공과 개통성을 개선하기 위해 혈관 내 치료에 널리 사용되어 왔다 [1]. 하지만, 굴곡지고 복잡한 장골동맥 병변에서는 스텐트 재협착으로 인한 신생내막의 증식, 혈전형성, 염증 등의 스텐트 관련 합병증은 여전히 해결해야 할 과제로 남아 있는 실정이다. 이러한 합병증을 극복하기 위해 다양한 항증식제, 피복재, 스텐트 재료, 스텐트 구성 등의 연구가 필요하다 [2].

스텐트 셀 구조와 스트럿 사이에 구성되어 있는 표면의 셀 영역과 관련하여 매우 다양한 스텐트 디자인을 통해 스텐트 개통을 연장하고 관련 합병증을 감소시키기 위한 연구 개발이 지속되어 왔다. 일반적으로 폐쇄형 셀 구조(Closed-cell) 및 개방형 셀 구조(Open-cell)의 자가 확장형 금속 스텐트가 혈관에 대표적으로 사용되고 있다. 폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트는 셀 영역이 작은 상호 연결된 스텐트 스트럿을 가지는게 특징으로 하는 반면, 개방형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트 는 스트럿 사이에 상대적으로 큰 간격의 셀 크기를 가지고 있다. 혈관 질환 치료를 위한 여러 상업용 스텐트들은 일반적으로 개방형 셀 구조를 채택하고 있는데 개방형 셀 구조의 스텐트의 경우 굴곡진 혈관에서의 해부학적 구조에 가장 적합한 것으로 알려져 사용되고 있기 때문이다. 이에 반해, 폐쇄형 셀 구조의 스텐트의 경우 유연성이 떨어지고, 꼬임과 불완전한 확장이 발생할 수 있다고 이론적으로 학계에 보고된 것으로 알려져 있다 [3].

본 연구에서 우리는 스텐트 재료로 널리 사용되고 있는 생체적합성 니티놀 와이어를 이용하여 손으로 직접 엮는 편직 기술을 통해 돼지 장골동맥에서 스텐트 개통성 혈전증 및 신생 내막 증식 형성 정도를 평가하기 위해 폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트를 직접 개발하였으며, 다양한 혈관질환 치료에 우수한 생체적합성을 나타내며 스텐트 그라프트에 광범위하게 사용되는 피막재료인 expanded-polytetrafluoroethylene(e-PTFE) 피막을 적용하였다. 따라서, 본 연구의 목적은 돼지 장골동맥에서 편직기술을 이용한 폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트의 효과를 평가하는 것이다.

2.연구 방법

본 연구를 진행하기 위해 직경 6mm, 길이 30mm의 폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 스텐트를 편직 기술을 적용하여 0.127mm 두께의 니티놀 와이어로 제작했으며, 스텐트를 덮는 피막은 e-PTFE로 직조 기법을 이용하여 50μm 두께로 제작하였다. 스텐트 피막은 폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트의 외부를 부분적으로 덮고 양쪽 끝 3mm부분은 덮지 않도록 하였다. 스텐트를 전달하기 위한 전달 시스템은 외경 6Fr, 사용길이 500mm로 제작되었다 (그림 1).

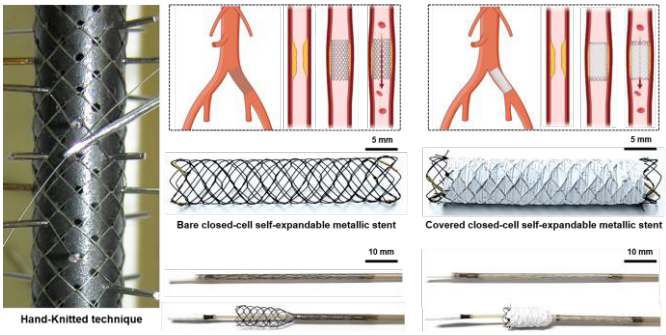


그림 1. 돼지 장골동맥에 삽입하기 위한 e-PTFE 피막 유무에 따른 폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트 및 생체 내 스텐트 전달 시스템

스텐트는 혈관 내 신생내막두께, 혈전생성율 등을 평가하기 위해 총 12마리의 평균 체중 33.1kg 돼지를 사용했으며, 초음파장비를 이용해 대퇴동맥을 천자한 후 투시 조영 유도하에 총 12개의 왼쪽 혹은 오른쪽 장골동맥 분지 근위부에 각각 피막이 없는 폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트(Bare closed-cell SEMS, B-SEMS) 그룹(n = 6)과 피막이 덮인 폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트(covered closed-cell SEMS, C-SEMS) 그룹(n = 6)을 4주간 삽입하였다. 초기 개통성, 스텐트 이동, 혈관 폐색 등을 평가하기 위해 스텐트 삽입 전, 삽입 후에 혈관 조영술을 수행하였으며, 돼지 희생 전에도 혈관 조영술을 진행하여 혈관 내강 변화를 관찰하였다. 육안검사, 조직학적분석을 위해 희생한 돼지에서 스텐트가 삽입된 장골동맥과 반대편 일반 장골동맥을 적출하여 육안검사를 통해 혈전생성율을 주관적으로 판단했으며, Hematoxylin & Eosin(H&E)과 Masson's trichrome(MT)로 염색하였다. H&E를 이용하여 혈관 내 신생내막증식 두께와

염증세포의 침윤정도를 8개의 지점에서 측정 후 평균을 냈으며, MT staining을를 통해 콜라겐 침윤정도를 측정했다. 신생내막증식두께, 염증세포 침윤정도, 콜라겐 침윤정도는 밀도와 분포도에 따라 주관적으로 판단하였다. (1: 경증; 2: 경증에서 중등도; 3: 중증도; 4: 중등도에서 중증; 5: 중증)

3. 연구 결과

폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트와 관련된 합병증 없이 돼지 장골 동맥에 성공적으로 시술했으며, 혈관조영술을 통해 4주차까지 혈관 폐색 없이 개통성을 유지하고 있음을 확인했다. 혈관 조영을 통한 내강 직경 변화 관찰 결과, B-SEMS 그룹은 시술 직후와 4주 후 평균 내강 직경(mean luminal diameter)에 유의한 차이가 없었다. C-SEMS 그룹에서 시술 직후 평균 내강 직경의 혈관 조영 소견은 4주차에 비해 유의하게 감소했다(5.71 ± 0.12 vs. 5.29 ± 0.63, p = 0.012). 하지만, 시술 직후와 4주 후의 근위부(proximal), 중간부(middle), 원위부(distal)의 평균 내강 직경에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. B-SEMS 그룹과 C-SEMS 그룹 사이에 시술 직후 전체 내강 직경에서 유의한 차이가 나타났다(5.36 ± 0.27 vs. 5.71 ± 0.12, p < 0.001). 또한, 내강 직경은 C-SEMS 그룹보다 B-SEMS 그룹의 근위부, 중간부, 원위부에서 유의하게 낮게 나타났다 (p < 0.05). 그러나, 4주 후의 평균 내강 직경에서 B-SEMS와 C-SEMS 그룹 간의 유의한 차이가 없었다 (그림 2).

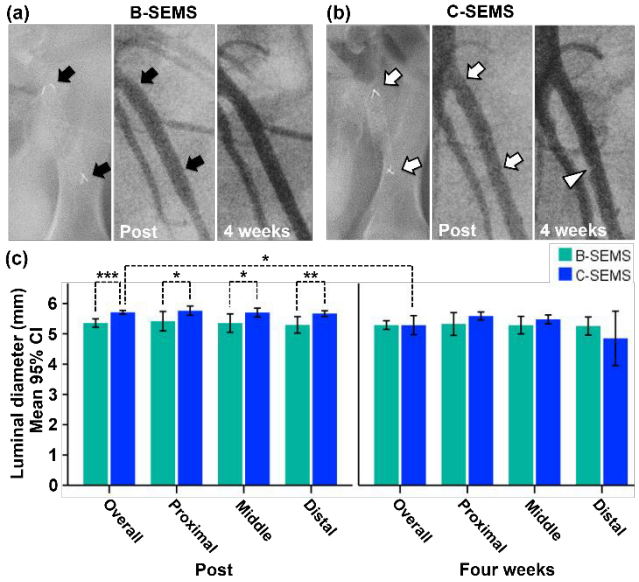
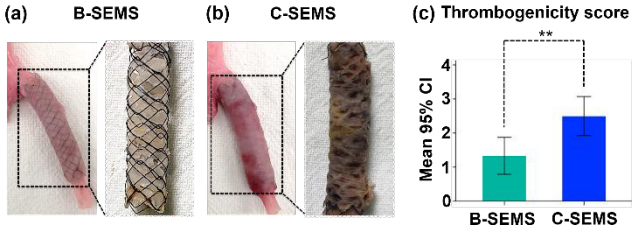


그림 2. 대표적인 돼지 장골동맥에 삽입된 폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트의 평균 내강 직경을 보여주는 혈관 조영 추적 관찰 결과; *: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001

혈전 생성율을 관찰한 육안 검사 결과, B-SEMS 그룹의 내부 표면은 광택이 나는 흰색 얇은 신생 내막 조직으로 덮여 있었다. 하지만, 혈전은 관찰되지 않았다(그림 3a). C-SEMS 그룹에서 스텐트의 내벽과 외벽에서 혈전 형성이 관찰되었다(그림 3b). C-SEMS 그룹의 혈전 생성 점수는 B-SEMS 그룹보다 4주 후에서 유의하게 높게 확인됐다(2.50 ± 0.55 대 1.33 ± 0.52, p = 0.004)(그림 3c).

그림 3. 육안 검사를 통한 혈전 생성율 결과; **: p < 0.01,



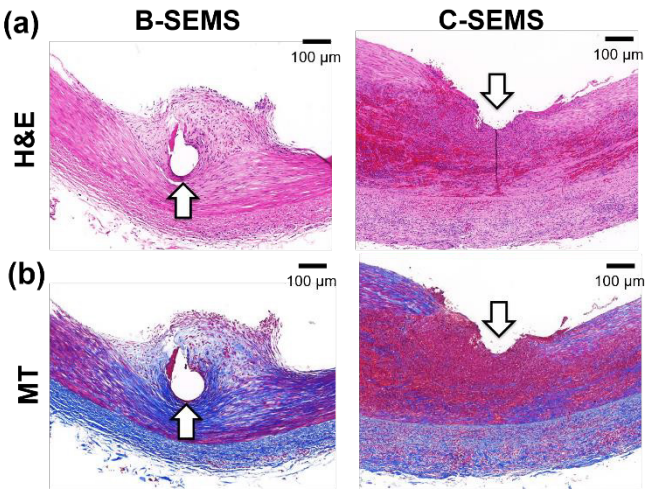


그림 4. 대표적인 조직학적 분석 이미지

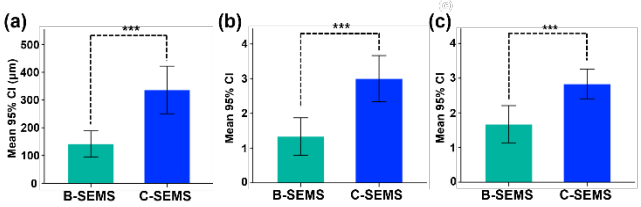


그림 5. 대표적인 조직학적 분석 결과 (a) 신생내막 증식 두께, (b) 염증세포 침윤 정도, (c) 콜라겐 침착 정도; ***: p < 0.001

조직학적 소견은 그림 4와 5에 제시되어 있다. C-SEMS 그룹(336.2 ± 81.7 μm)에서 신생내막 증식의 평균(±SD) 두께, 염증세포 침윤 정도, 콜라겐 침착 정도가 B-SEMS 그룹(141.6 ± 44.8 μm)에 비해 유의하게 높게 확인됐다(all p < 0.001)(그림 5a-c).

4. 결론

폐쇄형 셀 구조의 자가 확장형 금속 스텐트는 돼지 장골 동맥에서 스텐트 관련 합병증 없이 4주 동안 성공적으로 개통성을 유지했다. C-SEMS 그룹에서 신생 내막 증식증을 동반한 경미한 혈전이 관찰되었지만, 이후의 폐색 및 스텐트 내 협착증은 어떤 돼지에서도 발생하지 않았다. 폐쇄형 셀 구조에서 e-PTFE 피막유무에 따라 돼지 장골 동맥에서 일부 효과적이고 안전함을 입증할 수 있었다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단-나노·소재기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022M3H4A1A04085300)

5.참고 문헌

[1] Sommer, C M et al. Impact of stent design on in-stent stenosis in a rabbit iliac artery model. Cardiovascular and interventional radiology vol. 33,3 (2010): 565-75.

[2] Mwipatayi, Bibombe P et al. A comparison of covered vs bare expandable stents for the treatment of aortoiliac occlusive disease. J Vasc Surg. vol. 54,6 (2011): 1561-70.

[3] Lakhter V, Aggarwal V. Current Status and Outcomes of Iliac Artery Endovascular Intervention. Interv Cardiol Clin. 2017 Apr;6(2):167-180. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28257765.

정전류 전원 기반 펄스형 전자기장(PEMF) 자극기의 설계 및 평가

박창순[1] · 김준영[1] · 이용흠[1]*

연세대학교 SWDH융합대학 의공학과, 의료전자기시스템연구실[1]

Design and evaluation of constant current power-based pulsed electromagnetic field(PEMF) stimulator

Changsoon Park[1], Junyoung Kim[1], and Yongheum Lee[1,*]

[1]Biomedical Electromagnetic System Laboratory, College of Software and Digital Healthcare Convergence, Yonsei University, Korea

*koaim@yonsei.ac.kr

Abstract

The purpose of this study is to develop a pulsed electromagnetic field stimulation system powered by a constant current source. To evaluate the reliability of the designed system, frequency (10 ~ 100Hz) duty ratio (10 ~ 40%) accuracy, independence verification and output magnetic field according to frequency (frequency 10, 30, 50, 75, 100Hz, duty ratio 40%) analyzed to be constant. As a result of the accuracy analysis, the frequency accuracy is 98.028 ± 0.127%. As a result of magnetic field analysis, the magnetic field strength at frequencies 50, 75, and 100 Hz is not different. ($p>0.05$) Through the above results, it is possible to develop a system in which the magnetic field output does not change when the frequency changes with a constant current source, and this is reported.

1. 연구 배경

치료용 PEMF 의료기기를 개발하고자 했으나, PEMF가 치료에 효과가 있다는 검증이 부족하여 임상실험이 필요한 상황이다. 따라서 검증을 위한 임상실험용 PEMF 자극 기기들을 개발했다. 그러나 개발되었던 시스템들은 정전압 기반의 전원을 사용하여 자기장 자극을 위해 사용되는 코일은 주파수에 따라 임피던스가 비례하여 주파수마다 다른 전류가 코일에 흐르게 된다.

$$B = \frac{\mu_0}{4\pi}\int \frac{Idl\times\hat{r}}{r^2}$$

식 (1). B = 자기장의 세기, μ_0=진공에서의 투자율
I = 전류, dl = 미소전류가 흐른 방향의 미소 변위 벡터
r = 도선으로부터 자기장 측정지점의 거리
$\hat{r}$ = r의 분리 벡터

자극기에 사용하는 전자석은 비오-사바르 법칙[1]을 만족하며 전자석 홀더의 중심축 자속밀도는 식(1)로 표현한다. 자기장 코어의 자기장의 주파수에 따라 시스템이 출력하는 자기장의 세기가 변하게 되어 실험에서 변인 통제에 어려움이 발생한다.

따라서 자기장의 주파수와 관계없이 일정한 전류를 공급할 수 있다면, 자기장을 기존 시스템보다 더 정밀하게 출력할 수 있을 것이다. 본 연구에서는 정전류원을 기반으로 하는 자기장 자극 시스템을 개발하고 시스템이 실제 실험에 사용할 수 있을지 평가하였다. 이 연구를 통해 더 정밀한 자기장 자극을 인가하여 PEMF의 효과인 항염[2], 혈관 신생[3], 혈류 증가[4,5], 통증 완화[6,7]들에 대한 기전 연구를 진행할 수 있을 것으로 기대 된다.

2. 연구 방법

시스템의 구성은 전원부, 제어부, 구동부로 나뉜다. 전원부는 DC SMPS(24V, 2.5A), 구동부 전원회로, 제어부 전원회로로 구성된다. 제어부는 MCU, 조작부, Display부로 나뉘며 시스템의 동작 시간(10~240분), 자기장의 주파수(10~100Hz), 듀티비(10~50%), 자기장 자극 On/Off를 제어한다. 구동부는 LM317의 정전류 회로를 거쳐 코일로 전원이 공급되며, 역기전력 방지회로, 정전류량(50~200mA) 조절 회로, 제어부와 연결된 MOSFET으로 구성되어 있다. 본 시스템의 성능을 검증하기 위하여 신뢰성 평가를 진행했다. 평가의 요소는 주파수, 듀티비(Duty rate)의 정확도, 전자석 홀더의 자기장을 측정하였다. 주파수와 듀티비는 Tektronix사의 TDS3014B 오실로스코프를 사용하여 측정했으며, 측정 위치는 MOSFET의 Gate단을 확인했다. 측정 범위는 5~100Hz를 5Hz 간격으로, 듀티비는 10~40%를 10% 간격으로, 모든 채널 모드에서 측정하여 19가지의 주파수와 4가지의 듀티비 그리고 3개의 채널 모드에서 3회 반복하여 측정했다.(총 684개의 데이터)

입력 주파수에 상관없이 자기장 출력이 일정한지 확인하기 위하여 자기장 측정을 진행했다. 자기장 측정은 Lake Shore Cryotronics사의 Model 360 3-channel gaussmeter를 사용했다. 측정 조건은 공급전류 200mA, 듀티비 40%로 측정 범위는 주파수 10, 30, 50, 75, 100Hz를 지정했고, 측정 부위는 5mm 간격으로 높이 3cm, 가로 2.5cm 총 42개의 지점으로 선정했다. 측정은 5회 반복하여 측정했다. 측정한 데이터를

기반으로 종속변수 자기장의 세기, 독립변수 주파수로 일변량 분석을 진행했다.

3. 연구 결과

주파수 및 듀티비의 정확도는 시스템의 입력값과 출력값을 비교하여 각 파라미터의 상대오차를 분석했다. 전체 주파수의 상대오차는 1.972±0.127% (mean±SD%)이고, 가장 적은 상대오차는 45Hz(1.867±0.04), 가장 큰 상대오차는 85Hz(2.258±0.037%)에서 관찰되었다(그림 1). 듀티비의 경우, 전체 상대오차는 2.75±2.344%이고, 가장 적은 상대오차는 40% 1.408±0.824% 가장 큰 상대오차는 10% 5.26±2.97%가 관찰되었다(그림 2).

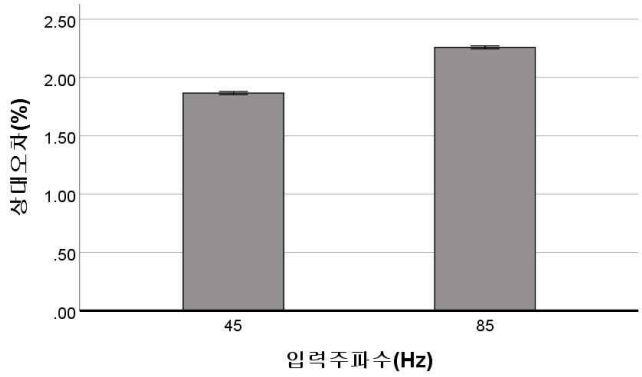


그림 1. 주파수의 상대오차 최소 최대 값

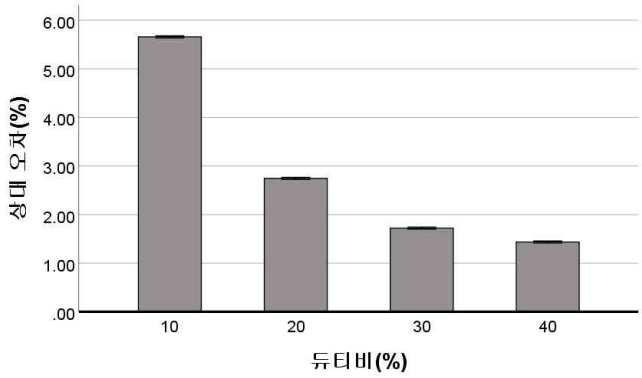
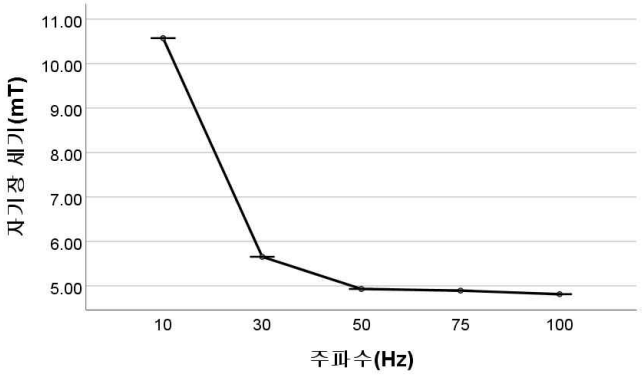


그림 2. 듀티비의 상대오차

전자석 홀더 자기장 측정의 경우 자기장을 종속변수, 주파수를 요인으로 설정하여 One-way ANOVA(Tukey's multiple comparison test)로 분석한 결과, 전체 주파수에서 통계적으로 유의미한 결과가 나오지 않았다($p<0.001$). 그러나 50Hz, 75Hz, 100Hz의 경우 통계적으로 유의미한 결과가 있었다($p>0.05$)(그림 3).



4. 결 론

본 연구는 임상실험을 위하여 주파수의 변경에도 자기장의 세기가 변하지 않는 정전류원 기반의 PEMF 자극기기를 개발했다. 연구 결과, 시스템의 주파수 최대 상대오차 2.258±0.037%를 가지며 이 수치는 미세한 오차로서 자기장 자극에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 판단된다. 그러나 듀티비 출력의 경우, 모든 듀티비에서 0.5%p의 오차가 발생했다. 따라서 듀티비 선정 알고리즘에 개선이 필요하다. 자기장 출력을 분석한 결과, 주파수에 따라 자기장 출력이 변하나, 50~100Hz 대역에서는 자기장 출력이 다르다고 볼 수 없다(그림 3). 전자석의 코일 특성을 일부 억제하여 일정한 자기장을 출력한 것으로 보이나, 10~30Hz 대역에서의 출력에는 개선이 필요하다.

상기 연구 결과를 바탕으로 PEMF의 효과를 검증하기 위한 기전 연구 임상실험에서 기존의 시스템보다 정밀한 자기장 자극으로 효과적인 실험이 가능할 것이라 생각된다.

5. 참고 문헌

[1] Ling SJ, Sanny J, Moebs W, Friedman G, Druger SD, Kolakowska A, et al. University Physics. Texas: openstax; 2016.pp. 530-32.

[2] 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

[3] Peng L, Fu C, Wang L, Zhang Q, Liang Z, He C, et al. The Effect of Pulsed Electromagnetic Fields on Angiogenesis. Bioelectromagnetics. 2021;42(3):250-8.

[4] Biermann N, Sommerauer L, Diesch S, Koch C, Jung F,Kehrer A, et al. The influence of pulsed electromagnetic fieldtherapy (PEMFT) on cutaneous blood flow in healthy volunteers. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2020;76(4):495-501.

[5] Bragin D, Bragina O, Statom G, Hagberg S, Nemoto E. P309 Pulsed electromagnetic field (PEMF) improves microcirculationand reduces hypoxia and neuronal death in a hypertensive rat brain. Clinical Neurophysiology. 2017;128(3):e161

[6] Jeon Hs, Kang SY, Park JH, Lee HS, Effects of pulsed electromagnetic field therapy on delayed-onset muscle soreness in biceps brachii. Phys Ther Sport. 2015;16(1):34-9

[7] Ahmed Mohamed Elshiwi, Hamada Ahmed Hamada, Dalia Mosaad, Ibrahim Mohammed A. Ragab, Ghada Mohamed Koura, Saud Mashi Alrawaili, Effect of pulsed electromagnetic field on nonspecific low back pain patients: a randomized controlled trial, Brazilian Journal of Physical Therapy, 2019;23(3) 244-9

P-237

의료기기 개발 시 요구되는 품질관리, 위험관리 및 사용적합성 공학절차의 포괄적 접근을 위한 로드맵 제안

최준희[1,2,3], 이사람[3,4], 조성용[3,5,6], 이정찬[3,7*]

서울대학교 대학원 협동과정 바이오엔지니어링 전공[1] 서울대학교 대학원 융합전공, 혁신의과학[2]

서울대학교병원 의생명연구원 혁신의료기술연구소[3], 서울대학교병원 융합의학과[4]

서울대학교병원 비뇨의학과[5], 서울대학교 의과대학 비뇨의학교실[6], 서울대학교 의과대학 의공학교실[7]

A Road Map for Comprehensive Approach to Quality Management, Risk Management and Usability Engineering Process in Medical Device Development

Jun Hee Choi[1,2], Saram Lee[3,4], Sung Yong Cho[3,5,6], Jung Chan Lee[3,7*]

1. Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University Graduate School, Seoul, Republic of Korea.
2. Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University Graduate School, Seoul, Republic of Korea. 3. SNUH Innovative Medical Technology Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea 4. Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea
5. Department of Urology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea. 6. Department of Urology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea. 7 Biomedical Engineering, College of Medicine and Institute of Medical and Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

ljch@snu.ac.kr

Abstract

Ensuring the safety and effectiveness of medical devices requires a comprehensive understanding of usability engineering, quality management, and risk management. Especially, the quality management standard requires that risk management procedures and usability engineering be followed during the development of medical devices. However, manufacturers often face challenges in integrating usability engineering into quality and risk management processes. This research aims to explore the relationships among these three critical standards to provide a clear frame work for medical device manufacturers. By examining the interdependencies of usability engineering, quality management, and risk management, this study seeks to suggest a road map which can bridge the gaps in manufacturers' understanding and offer actionable insights for regulatory approach. This study will help manufacturers to establish comprehensive regulatory strategy that saves resources and enhances medical device safety and effectiveness, ultimately leading to improved quality of medical device.

1. 연구 배경

의료기기는 인간의 생명과 건강에 큰 영향을 미치기에 그 안전성과 유효성을 확보하는 것이 중요하다. 이를 위해 의료기기 제조업체는 여러 국제규격을 준수하여 의료기기를 개발, 제조하고 있다. 식품의약품안전처 역시 2019년 7월 1일부터 의료기기의 품질관리를 의미하는 GMP(Good Manufacturing Practice) 관련 최신 국제 규격인 ISO 13485:2016을 국내 의료기기 산업계에 적용했다. [1] 또한 식약처 고시, '의료기기 제조 및 품질관리기준'에 따라 의료기기의 설계 및 개발을 수행할 때 사용적합성을 고려하고 적용하는 것이 2021년부터 2022년까지 의료기기 등급에 따라 순차적으로 의무화되었다. [2] 마찬가지로 국제표준화기구(ISO)에서는 2019년 위험관리 규격 ISO 14971을 개정함으로 의료기기 수명 주기 전체에서 제조업체의 위험관리 절차와 위험 평가 요구사항, 위험관리 문서화 요구사항을 더욱 강화했다. [3]

이렇게 강화된 국제규격은 국내 의료기기의 안전성과 효과성을 보장하는 긍정적인 발전이다. 그러나 규격을 분석하고 각 제조업체에 맞게 적용하는 과정은 의료기기 인허가 과정에 대한 포괄적인 이해를 요구하기 때문에 제조업체에 어려움을 초래할 수 있다. 특히 여러 규격에서 요구하는 요구사항과 절차는 실제로 의료기기 개발 과정과 상호 통합될 수 있는 요소이나, 일부 제조업체는 종종 별개의 기능으로 간주하여 개발 완료 후에 규격의 요구사항들을 준비하는 경우가 빈번하다. 또한, 품질관리, 위험관리, 사용적합성 절차가 서로 상호작용할 수 있는 절차임에도 불구하고, 각 절차의 흐름과 연관성 파악이 어렵기에 일부 제조업체는 각 규격을 독립적으로 적용하여 절차 간의 유기적 연계가 제한되는 경우가 있다. [4] 더욱이 제조업체가 여러 규격의 요구사항을 효과적으로 통합하는 방법에 대한 이해나 지식이 부족하고, 여러 규격의 통합적 적용에 대한 지침(Guideline) 또한 부족하기에, 제조업체가 제한된 개발 일정과 예산 제약 조건 안에서 완성도 있게 국제규격의 요구사항을 준수하는 것이 어렵다. [5]

본 연구에서는 이러한 의료기기 제조업체의 부담을 줄이고 보다 효과적인 방법으로 필수 규격들의 요구사항을 준수하기 위해, 품질관리, 위험관리, 사용적합성 절차의 요구사항을 의료기기 개발 과정에 통합하여 제안하고자 한다. 본 연구에서는 필수규격이 요구하는 절차들의 상호작용을 분석하고 이를 바탕으로 여러 규격의 요구사항을 효과적으로 준수하며 제품을 개발할 수 있는 포괄적인 전략을 개발하고자 한다.

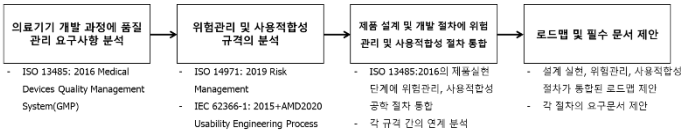


그림 1. 연구방법 순서도

2. 연구 방법

본 연구에서는 의료기기 품질경영시스템 기준규격 (ISO 13485:2016)에서 제품 실현 단계에서 요구하는 사항들을

분석하고 제품실현에 필요한 프로세스를 먼저 확립했다. 이후 위험관리 규격 ISO 14971:2019과 사용적합성 규격 IEC 62366-1:2015+AMD1:2020의 요구사항을 분석하여 앞서 확립한 제품실현 프로세스에 통합하여 품질관리, 위험관리, 사용적합성 절차를 포괄하는 의료기기 개발 절차 로드맵을 확립했다. 규격의 분석과 통합 과정은 그림 1과 같은 순서로 진행되었다.

먼저 의료기기 품질 관리 규격 중 7장 제품 실현에서 요구하는 각 단계를 파악했으며, 위험관리 규격의 전체 요구사항과 사용적합성 공학 규격의 절차를 분석하여 제품 실현 절차와 유기적으로 관련이 있는 타 규격의 요구사항을 정리하여 같은 단계에서 실행될 수 있도록 통합했다.

또한, 각 규격의 요구사항의 적합성을 판단하는 결과물인 특정 문서를 확인하여 품질관리 절차에 따라 해당 문서가 생성될 수 있도록 제시했다. 이를 통해 의료기기 품질관리 절차를 처음 수행하는 개발자도 개발 과정 동안 규격의 요구사항을 따르고 필요 문서들을 생성, 유지, 추적할 수 있게 하였으며 단계별 관계를 알 수 있도록 정리했다.

3. 연구 결과

의료기기 개발은 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 사용과 관련된 위해요인을 파악하고 개발 단계에서 추가되는 위해요인을 문서화하여 관리할 것을 요구하고 있다. [3] 또한 설계단계에서 사용적합성 공학 절차를 따라 제품이 안전하고 효과적으로 사용될 수 있도록 사용적합성을 고려하여 설계할 것을 요구하고 있다. [5]

위험관리, 사용적합성 규격의 요구사항이 적용된 품질관리 규격 상의 기기 개발 단계는 표1과 같이 나타낼 수 있다. 의료기기 개발 초기의 기획단계에서 사용의 사양 파악, 위험관리의 시작으로 위해요인 파악이 수행되며, 이를 위해 IEC 62366-1에서 요구하는 의료기기의 사용 사양 파악, ISO 14971의 안전과 관련 특성 파악이 요구된다. 파악된 사용과 안전 관련 특성은 ISO 13485의 7.2 요구사항 결정의 내용에 포함된다. 의료기기의 사양이 결정되는 단계에서는 앞서 파악된 위해요인의 평가와 사용자인터페이스 요구사항이 확정이 요구되며, 이는 설계 요구사항이 되어 ISO 13485의 7.3.3 설계 및 개발 입력에 포함된다. 이후 시작품 및 시제품이 제작 단계에는 위험관리 단계 중 위험평가와 위험통제가 반복적으로 진행되며, 사용적합성 형성평가와 함께 설계의 검토와 검증이 이뤄져 ISO 13485의 7.3.4 설계 및 개발 출력부터 7.3.6. 설계 및 개발 검증까지의 단계가 완성된다. 설계 및 개발 완료단계에서는 기기의 사용적합성 총괄평가와 함께 잔여위험을 분석하고 제품의 유효성이 확인된다(ISO 13485 – 7.3.7). 마지막으로 그림2를 통해 제조업체가 의료기기를 개발하며 주요 규격의 요구사항을 충족할 수 있는 포괄적인 접근방법(로드맵)을 제시한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 오송 첨단의료기기개발지원센터 및 병원 인프라를 활용한 공동개발 및 제품화 지원>과제 (RCMS과제번호: 00164672)의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

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

[2] ISO 13485:2016 medical devices – Quality management systems Requirements for regulatory purpose

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

[4] 유은제,“규제에 매인 ‘의료기기’…상용화 위한 제도 개편 필요”, 메드월드뉴스, 2022.10.26.

[5] 박선주, “EU 의료기기 규제 강화는 우리가 당면한 문제다”, 라포르시안, 2021.11.15.

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

ISO 13485 (GMP)	ISO 14971 (Risk Management)	IEC 62366-1 (Usability Engineering)
7.1 제품실현의 기획 • 위험관리 절차 문서화 • 품질목표 및 요구사항 결정 • 절차 수립 및 문서화 • V & V, 검사, 평가, 유지 보수 활동 결정 • 요구사항 충족 증거 결정 **7.2 고객 관련 프로세스** • 요구사항 결정: 고객, 규제, 의도된 사용, 사용자 교육 • 제품관련 요구사항 검토 • 고객과 의사소통 방법 계획 및 문서화 (고객피드백)	5.2 의도한 사용 및 합리적으로 예측 가능한 오용 수립 5.3 안전과 관련된 특성 식별 5.4 위해 요인 및 위해 상황 식별 각 위해 상황에 대한 위험 산정 5.5 위험을 추정한다	5.1 사용 사양서를 작성한다 5.2 안전 및 잠재적 사용 오류와 관련된 사용자 인터페이스 특성을 식별한다 5.3 알려진 또는 예측 가능한 위해 및 위해 상황을 식별한다 5.4 위해 요인 관련 사용 시나리오를 식별 및 기술한다 5.5 총괄 평가의 사용 시나리오를 선택한다
7.3 설계 및 개발 7.3.1 설계 및 개발 절차 문서화 7.3.2 설계 및 개발 계획	6 위험 통제 필요여부를 결정한다 7.1 위험 통제 대책을 식별한다	5.6 사용자 인터페이스 사양서를 설정한다 5.7 사용자 인터페이스 평가 계획을 수립한다
7.3.3 설계 및 개발 입력	6 위험 통제 필요여부를 결정한다 7.1 위험 통제 대책을 식별한다	5.1~5.6에 따라 제품 설계
7.3.4 설계 및 개발 출력	7.1 위험 통제 대책을 식별한다	5.8 사용자 인터페이스를 설계한다
7.3.5 설계 및 개발 검토 7.3.6 설계 및 개발 검증	7.2 위험 통제 수단을 검증한다	5.8 형성 평가를 수행한다(*반복)
7.3.7 설계 및 개발 유효성 확인	7.2 위험 통제 수단을 검증한다 7.3 잔여 위험이 허용 가능한지 결정한다 7.4 이익-위험이 수용 가능한지 결정한다 7.5 새로운 위해가 발생하지 않는지 확인한다. 7.6 식별된 모든 위해 상황이 해결되었는지 확인한다	5.9 총괄 평가를 수행한다 사용적합성 평가 결과는 위험관리 중 사용과 관련된 위험관리 결과가 된다.
7.3.8 설계 및 개발 이관 7.3.9 설계 및 개발 변경의 관리 7.3.10 설계 및 개발 파일	8. 전체 잔여 위험 수용 가능성을 평가한다 9 위험관리 보고서 준비	사용적합성 엔지니어링 파일 준비
7.5 생산	10 생산 및 생산 후 정보 수집 및 검토	

표 1. 품질관리 규격의 설계 및 개발 단계에서 필요한 위험관리와 사용적합성 공학 규격의 요구사항

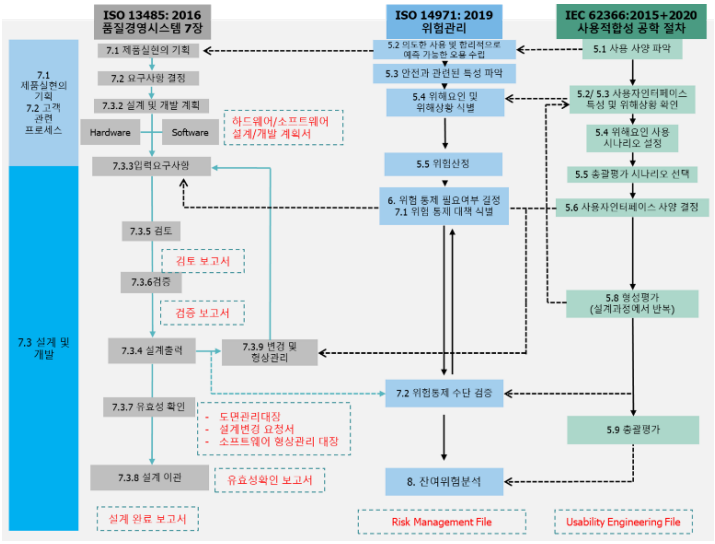


그림 2. 품질관리 규격의 설계개발 절차에 따른 위험관리와 사용적합성 공학 적용 로드맵

P-238

코로나19 자가검사키트의 사용적합성 테스트 및 디자인 분석을 통한 패키지 디자인 제안

정제윤[1*], 류예나[1], 박성준[1], 이수영[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]

Covid-19 Ag Test Kit Package Design Proposal through Usability Test and Design Analysis

JeYoon Jeong[1*], YeahNa Ryu[1], SeongJoon Park[1], SuYoung Lee[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 Covid-19 Rapid Antigen Home Test Kits were developed during the Covid-19 pandemic, but instructions and precautions created by different manufacturers have led to misuse and confusion for users. Therefore, this study was conducted to improve usability issues surrounding the test kits. As part of the usability evaluation, 80 research participants were included to analyze various factors that impacts the misuse of the test kits. A modified packaging and guideline of the home test kits was proposed after the analysis to reduce usability error.

1. 연구 배경

코로나 19의 확산으로 코로나19 자가검사키트가 개발되었다. 기존 시중에서 활용되는 개인사용 체외진단의료기기와 달리 코로나19 자가검사키트는 개인 및 공중 위해성이 높아, FDA와 식약처는 해당 키트에 대해 보다 엄격한 사용적합성 평가 가이드라인을 재정한 바 있다. 그러나 현재 코로나 19 상황이 길어짐에 따라 FDA와 식약처는 코로나19 자가검사키트의 사용적합성 평가 가이드라인 내 시험 대상자 선정 기준을 완화하였다[1].

또한, 제조사마다 키트의 사용법과 주의사항이 다르게 설명되어 사용자들에게 잘못된 사용과 혼란을 야기했다[2].

일부 SNS채널의 경우 '검출률 99%'라는 표현을 동원해가며 부정확한 사용법을 확산시켰으며, 해당 방법을 따라할 경우 오히려 건강을 해칠 우려가 큰 것으로 밝혀졌다[3].

본 연구는 사용에 대한 문제점을 개선하고자 80명을 대상으로 사용성평가를 진행하여 키트의 올바른 사용을 방해하는 요인을 분석하였고, 분석 결과 키트의 패키지와 사용설명서의 디자인 수정이 필요성을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 디자인의 개선방향을 설정하였고, 엑티브한 사용을 끌어낼 수 있는 디자인을 제안하고자 한다.

2. 연구 방법

■ 코로나19 자가검사키트 사용적합성 테스트

본 연구에 사용된 제품은 21년 9월 1일 기준 국내 코로나19 자가검사키트 정식허가 제품 중 가장 많이 팔린 SD바이오센서社 제품으로 선정하였다. 테스트 참여자는 2022년 6월 9일 기준 연령대별 코로나19 감염자 비율에 따라 20대 17명, 30대 19명, 40대 18명, 50대 15명, 60대 11명으로 책정하였으며, 총 80명을 대상으로 2022년 8월~9월에 진행하였다.

■ 참여자의 작업 실패 및 사용오류

작업실패는 제조업체가 의도한 작업을 사용자가 완료하지 못한 것을 의미하며, 사용오류는 사용자가 제조업체의 의도대로 사용하지 않는 것을 의미한다. 총 80명의 자가검사키트 사용 중 551번의 작업 실패와 612개의 사용오류가 발견되었다. 키트의 패키지와 사용설명서의 디자인으로 인해 유발된 작업실패 및 사용오류 중 주목해야 할 결과는 다음과 같다.

작업	작업실패	사용오류
제품 패키지의 용액통 꽂는 곳에 용액통을 꽂아 거치	46.25%	46.25%
면봉의 머리 부분이 손에 닿지 않도록 손에 쥠	1.25%	1.25%
면봉을 쥐어 짜내며 용액통에서 제거	63.75%	63.75%
사용한 면봉을 비닐봉투에 폐기	33.75%	33.75%
검사용 디바이스의 검체점적부위에 4방울을 떨어뜨림	13.75%	51.25%
15분 대기	55%	55%
검사 결과 확인	7.5%	7.5%

표 1. 작업실패 및 사용오류 결과

■ 선정된 제품의 디자인 구성요소 분석

연구에 사용한 제품은 SD바이오센서社의 STANDARD™ Q COVID-19 Ag Home Test 이다. 해당 제품의 구성은 제품 포장 박스, 사용설명서, 검사용 디바이스, 용액통과 노즐캡, 멸균면봉, 폐기용 봉투로 2번 검사할 수 있는 구성품으로 되어있다. 구성품의 디자인 구성요소는 컬러, 아이콘, 레이아웃, 일러스트, 심볼 등으로 구성되어 있다.



그림 1. 제품의 구성품

3. 연구 결과

사용적합성 테스트 결과, 키트의 사용 목적을 달성을 위해 반드시 수행되어야 하는 핵심작업에서 작업실패와 사용오류가 빈번히 관찰되었다.

또한, 2차 감염 문제를 일으킬 수 있는 키트 사용 후 제대로 폐기하지 않는 문제가 발견 되었다. 따라서 높은 비율의 오류가 발생된 작업의 경우 제품의 패키지와 사용설명서 디자인의 디자인 수정이 필요하다고 판단된다.

아래의 수정된 디자인들은 Jakob Nielsen의 Usability 평가원칙과 사용을 위한 인간 공학적 요건 - ISO 9241-11의 평가원칙을 참고하여 연구를 위해 재구성한 자료이다[4]. 제공되는 사용정보는 원본과 일치한다.

■ 사용설명서의 구성 및 레이아웃 변경

사용설명서의 경우 절차가 많은 편이고, 사용 순서에 따라 사용해야 하는 구성품이 다른 것을 고려하여, 해당 부품을 올려놓고 순차적으로 따라가며 테스트 할 수 있도록 레이아웃을 재구성 하였다. 또한 강조해야 할 부분 외에 사용되는 컬러의 명도와 채도를 낮추었다. 사용 순서에 맞게 세팅을 유도하여, 순차적으로 뜯기 때문에 오염되는 것을 방지해 줄 것으로 예상된다.

Before	After
	

표 2. 사용설명서 디자인의 구조 변경

■ 부품 파우치의 컬러 변경 및 사용 순서 추가

각 부품의 경우 포장을 뜯기 전에는 어떤 부품이 들어있는지 확인하기 어려우며, 개선된 설명서 디자인과 호환성을 높이기 위해 숫자 표시를 추가하였다. 불필요한 컬러사용을 줄이고, 사용 및 뜯는 순서에 해당하는 숫자를 적어줌으로써 통일성과 사용성을 향상 시켰다.

Before	After
	

표 3. 부품 파우치 디자인 변경

■ 포장박스의 컬러변경 및 강조 표시 추가

포장박스에 있는 용액거치대가 잘 보이도록 포인트 컬러를 사용하였으며, 박스에 쓰였던 메인 컬러를 대비되는 컬러로 바꿈으로써 용액거치대가 강조 되도록 수정하였다. 또한 사용설명서에 제시되어있는 위치에 포장박스를 올려놓으면 용액거치대의 쓰임이 적혀있는 부분을 직관적으로 인지할 수 있다.

Before	After
	

표 4. 포장박스 디자인 변경

■ 변화된 사용 예시

사용설명서 제시에 따라 그림2 처럼 구성품을 올려 놓으면 구성품이 사용설명서와 1:1로 상호작용 되는 것을 확인할 수 있다.

첫째, 박스의 빨간색 라인과 설명서의 빨간색 라인이 연결되어 설명된 부분이 어디인지 쉽게 알 수 있다.

둘째, 면봉의 머리 부분의 위치와 경고문의 빨간색 라인을 통해 면봉의 멸균을 유지하면서 포장을 뜯도록 한다.

셋째, 키트의 결과 해석 설명 왼쪽 부분에 시계 일러스트와 15분 후 판독해야 한다는 내용을 배치함으로써 15분을 대기해야 하는 것을 기억하게 한다.

넷째, 검사용 디바이스의 정방향 이미지와 올려놓는 공간을 추가함으로써 결과해석 시 생길 수 있는 오류를 줄인다.

다섯째, 투명이었던 폐기봉투에 아이콘과 '밀봉하여 폐기' 문구를 포함하여 사용 정보를 제공하도록 수정함으로써 검사결과가 끝난 뒤에 폐기용 봉투로 사용하도록 한다.

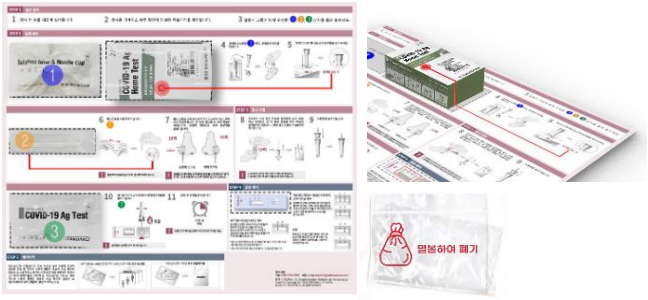


그림2. 구성품을 올려 놓은 모습

4. 연구 토의

본 연구에서는 자가검사 키트의 작업실패 및 사용오류를 줄이기 위한 제품 패키지와 사용설명서 디자인 수정 방향을 제안하였다. 패키지와 사용설명서 디자인은 사용자에게 큰 영향을 미치는 요소로서 약간의 변화로도 큰 변화를 가져올 수 있다. 의료진이 아닌 일반인이 사용하는 진단 기기의 경우 '올바른 사용방법에 대한 설명' 전략이 필요한 것으로 보인다.

5. Acknowledgements

이 연구는 서울대학교의과대학/서울대학교병원 의약연구윤리심의위원회에서 승인을 받아 수행하였음. (H-2207-184-1344)

6. 참고 문헌

[1] S. E. Kim. "COVID-19 self-test kit through individual user profile analysis A Study on Proposal of Usability Evaluation Test Subject Selection Criteria" *Department of Medical Device Industry, Graduate School of Dongguk University*, 2023

[2] 김명지, "자가검사키트 쓰기 전에 코 풀어? 말아? 사용법 제각각에 소비자는 혼란", *Chosun Biz.* 2022.02.16, https://biz.chosun.com/it-science/bio-science/2022/02/16/NSRXBCT7CJHZ5O444GU4UR37ZY/

[3] 선정수, "[팩트체크] 자가검사키트 제대로 하려면 깊게 찔러라?" *newstof*, 2022.03.22, https://www.newstof.com/news/articleView.html?idxno=12446

[4] J. Y. Jeong. "A Study on the Usability of Dermatology Clinic Energy Based Devices Design" *Graduate School of Techno Design, Kookmin University*, 2021

P-239

신규 보행보조장치 의료기기 안전성 향상에 관한 연구

오지은[1*], 이재영[2], 황인호[3], 박상건[†]

창원대학교 문화융합기술협동과정[1,2], 근로복지공단 재활공학연구소 시험인증센터[3], 창원대학교 메카융합공학과

A Study on the Improvement of Safety of Medical Devices for New Pedestrian Assistance Devices

Ji-Eun Oh[1*], Jae-Young Lee[2], In Ho Hwang[3], Sang-Geon Park[†]

Department of Culture and Convergence Technology, Changwon National University[1*,2]

Test and Certification Center, Korea Orthopedics and Rehabilitation Engineering Center[3]

Department of Mechatronics Convergence Engineering, Changwon National University[†]

sgpark@changwon.ac.kr[†]

Abstract

The number of people temporarily suffering from walking disorders due to aging and the aftereffects of accidents is increasing. Although there are various medical device items that assist walking, the standard standards for medical devices are to be studied to improve safety. It aims to contribute to improving safety in the future development of new medical devices by investigating performance test items and evaluation criteria for patient lifts and orthopedic exercise devices, which are the most similar medical device items to new medical devices.

1. 연구 배경

이미 고령사회로 진입한 한국 사회는 출산율 감소와 의학의 발전으로 평균 수명이 증가하였다. 이러한 이유로 다양한 노인 질환의 비중 또한 증가하고 있으며, 질병의 발병으로 사회활동에 제한이 생길 수 밖에 없는 상황에 처해지고 있다. 특히 사회 활동에서 가장 중요한 동적인 부분으로 생기는 활동 제한은 노인성 관절 질환만이 아닌 교통사고 등 일상적으로도 충분히 일어날 수 있는 일이다. 그럼에도 불구하고 만 65세 이상으로 분류되는 노인층에서 활동 제한 비율은 그림 1에서 나타난 것처럼 15.4%로 가장 크게 나타나고 있다[1].

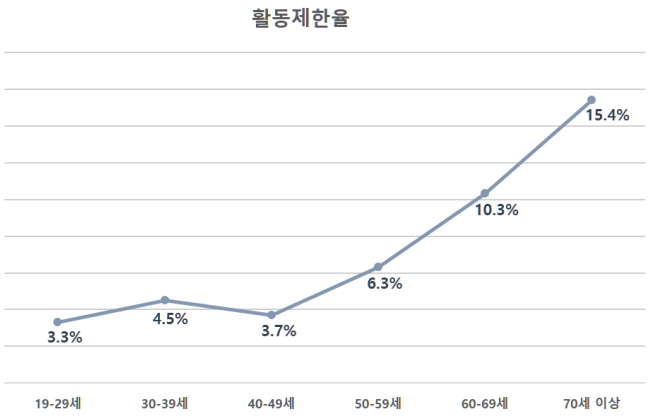


그림 1. 연령별 활동제한율

기술의 진보로 사람들의 삶은 윤택해지고 있지만, 급격히 고령사회로 진입한 한국 사회에서 노인층을 위한 삶의 질 상승은 미미하다. 활동 제한자를 재활을 통해 사회에 다시 편입시키는 것은 개인의 삶을 위해서도 국가 경제 발전 및 이바지를 위해서도 중요하다. 하지만 재활을 위해 사용되는 의료기기는 식품의약품안전처에서 고시한 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 따라 1등급 의료기기인 수동식휠체어와 2등급 의료기기인 전동식휠체어, 의료용스쿠터, 수동식정형용운동장치, 전동식정형용운동장치 그리고 3등급 의료기기인 로봇보조정형용운동장치가 있다. 다양한 의료기기 품목에 비하여 ISO, IEC, EN 등 국제 규격은 있지만, 이에 대응하는 국내 KS 규격은 일부만 존재하고 있어 관련 연구는 부족한 현실이다. 따라서 본 연구에서는 재활을 위한 보행보조장치의 안전에 관련한 규격을 확보하고 적합한 성능시험 항목 및 성능평가 방법을 제시하고자 한다.

2. 연구 방법

보행보조장치는 다양한 품목으로 분류되어 있지만, 식품의약품안전처 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 의하면, 신규 보행보조장치 의료기기의 유사품목으로 환자리프트와 정형용운동장치를 확인할 수 있었다.

환자를 필요한 장소나 위치로 옮기는 환자리프트는 운반부가 천장이나 장비에 부착된 모양으로 환자의 무게를 지지할 수 있어야 한다[3].

운동능력 증진이나 재활치료 등 보행훈련을 목적으로 하는 정형용운동장치는 방식에 따라 궤도형(Trajectory type, 2등급), 트레드밀형(Treadmill type, 2등급), 로봇보조형(Robot-assisted type, 3등급)으로 분류된다[4].

환자리프트와 정형용운동장치의 성능기준 중 대부분은 제조사에서 제시하는 수치의 오차범위를 제조사에서 시행하여 통과하는 것이 대부분이며, 전동식 의료기기이기 때문에 전원입력 및 전기·기계적 안전성과 전자파 장해에 대한 성능은 표 1과 같이 공통기준규격에 따르고 있음을 확인하였다.

항목	평가기준

전원입력 및 전기·기계적 안전성	「의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격」을 따른다. 다만, 내부전원형 기기에는 적용되지 않는다.
전자파장해	「의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격」을 따른다.

표 1. 신규 보행보조장치 공통 성능기준

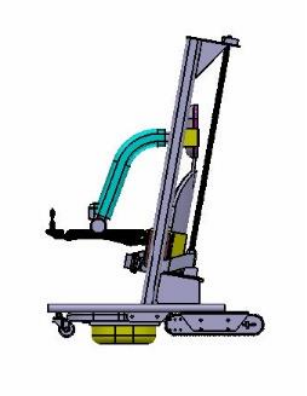


그림 1. 신규 보행보조장치 이미지

3. 연구 결과

현재 국내에서 보행보조장치에 고시되고 있는 기준규격은 성능시험 항목과 성능평가 방법을 제시되고는 있지만, 실제 사용자의 안전을 위해 의무적으로 시행해야하는 전기·기계적 및 전자파 시험을 제외하고는 대부분 제조사의 기준과 시험방법을 따르고 있다. 노인 인구가 증가함에 따라 사용자가 늘어나고 있고, 기술 발전에 따라 전동킥보드 등 PM(Personal Mobility)으로 인한 사고 역시 증가하고 있다. 따라서 향후 이용자 증가가 예측되므로 외형치수부터 안전장치까지 구체적인 기준규격이 제시되어야 할 것이다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2023년도 중소벤처기업부의 기술개발사업 지원에 의한 연구임. [RS-2023-00227134]

5. 참고 문헌

[1] Ho-Sung Hwang, Ji-Hyun Choi, Su-Kyoung Kim. “Factors Affecting Activity Restriction in the Elderly with Chronic Disease : Using data from the 8th period of the National Health and Nutrition Examination Survey.” Journal of The Korea Convergence Society, Vol. 12. No 11, pp. 359-369, 2021

[2] 「Regulations on Medical Device items and classification by item, Medical Devices Act.」

[3] Ministry of Food and Drug Safety Korea, Standard Specification for Medical Devices “42. Electrically-Powered Lift”

[4] Ministry of Food and Drug Safety Korea, Standard Specification for Medical Devices “52. Orthopaedic exerciser(Walking training devices)”

P-240

복막투석장치의 안전성 및 성능평가 기준 비교 연구

이태희[1], 고동현[1], 이수경[1], 이지원[1], 홍성수[1], 박창원[1*]

식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의료기기연구과[1]

A comparative study on the safety and performance evaluation standards of peritoneal dialysis devices

Tae-hee Lee[1], Donghyun Go[1], Sukyoung Lee[1], Jiwon Lee[1], Sungsoo Hong[1], Chang-won Park[1*]

Medical Device Research Devision, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korea

*cpark@korea.kr

Abstract

The number of end-stage renal failure patients who have to choose treatments such as hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation to replace kidney function is continuously increasing. Most end-stage renal failure patients have been on hemodialysis for treatment, but recently, peritoneal dialysis is increasing, especially for patients who have difficulty visiting hospitals frequently. In this study, domestic and foreign standards for managing the safety and performance of these peritoneal dialysis devices were investigated, and differences and implications were drawn through comparison. To this end, based on the 'Medical Device Standards' notified and operated by the Ministry of Food and Drug Safety, each test item required in Korea was compared with IEC 60601-2-39, an international standard related to peritoneal dialysis devices, and also responded to it. KS C IEC 60601-2-39, which is a domestic industry standard, was also analyzed. As a result of the analysis, the domestic standard was established in accordance with the IEC international standard in 2007. However, through the revision in 2018, the IEC international standard newly established nine test items for evaluation in the home use environment, such as dialysis fluid-related accuracy tests and alarm systems. It can be predicted that this is the result of strengthened international safety management due to the increase in peritoneal dialysis patients at home and errors in dialysis fluid injection in existing equipment. Regarding the new test items, the possibility of testing was additionally investigated through the current status of domestic test and inspection institutions. When manufacturing peritoneal dialysis devices in Korea in the future, it is recommended to consider safety, suitability for use, and risk management measures based on the results of this study.

1. 연구 배경

국내 말기 신부전 환자는 지난 10년간 약 2배 가까이 발병자 수가 빠르게 증가하였으며, 전체 유병자수도 꾸준히 증가하고 있다[1]. 신장의 기능이 15% 미만으로 낮아진 상태가 3개월 이상 지속되고 있는 신부전 환자는 말기신부전으로 판단하며, 신장 기능 대체를 위한 치료가 필요하다[2]. 신장 기능 대체를 위한 치료방법으로는 크게 투석방법과 신장이식방법이 있으며, 국내 신부전 환자들은 2021년 기준 혈액투석 78.1%, 신장이식 17.5%, 복막투석 4.4%의 순으로 대체요법을 적용하고 있다[1].

투석은 혈액 속 과도한 노폐물과 수분을 제거하는 방법으로 혈액투석과 복막투석이 있다. 대부분의 말기신부전 환자들은 병원에서 의료진을 통한 혈액투석을 하고, 병원에 자주 방문하기 어려운 환경의 환자들은 공간의 제약이 적은 복막투석을 한다. 복막투석은 복강내에 삽입한 관을 이용하여 투석을 진행하기 때문에 혈액투석과 달리 투석 시 매번 주사바늘로 찌를 필요가 없고 신체적 부담이 적으며 투석할 공간만 있다면 병원을 방문하지 않고 스스로 투석을 할 수 있는 장점이 있다. 다만, 투석액 교환, 도관의 출구 관리가 제대로 되지 않을 시 복막염이 생길 수 있는 위험이 있다. 따라서 복막 투석액 교환 시 복막염 등 감염을 예방하기 위해 깨끗하고 환기가 잘 되는 일정한 장소에서 투석액을 교환하는 등 세균 침입에 유의해야 한다[2].

본 연구에서는 이러한 복막투석장치의 안전성과 성능을 관리하는 국내의 기준과 해외의 표준을 조사하고, 비교를 통해 차이점과 시사점을 도출하고자 하였다.

2.연구 방법

복막투석장치와 관련하여 식품의약품안전처에서 고시하여 운영하고 있는 '의료기기 기준규격'을 바탕으로, 국내에서 요구하는 각 시험항목을 복막투석장치 관련 국제표준인 IEC 60601-2-39와 비교하였고, 또한 이에 대응하는 국내 산업표준인 KS C IEC 60601-2-39를 함께 분석하여, 국내·외 안전관리 규제현황 및 차이점을 도출하였다. 아울러, 해외에서 요구하고 있는 신규 시험항목에 대한 국내 시험가능 여부를 확인하였다.

3. 연구 결과

'의료기기 기준규격'은 식품의약품안전처에서 품질에 대한 기준이 필요한 의료기기의 적용범위, 형상, 구조, 시험규격, 기재사항 등을 고시한 행정규칙이다. 복막투석장치는 전기사용 의료기기 국제표준인 IEC 60601-2-39:2007을 참조하여 2016년에 포함되었다(식약처 고시 제2016-90호). 현재 기준규격은 투석액 유출, 투석액 온도제한, 투석액 넘침 등과 같이 투석액의 흐름에 관한 안전성 시험으로 구성되어 있다.

IEC 60601-2-39 국제표준은 2018년 안전성 관련 신규시험을 포함하여 개정되었고, 이와 부합하는 국내 산업표준인 KS C IEC 60601-2-39는 2021년에 개정되었다.

표 1 복막투석장치 기준규격 참조표준 및 관련 최신 표준

구분	표준번호	표준명
복막투석장치 기준규격	IEC 60601-2-39:2007	Medical electrical equipment - Part 2-39: Particular

참조표준		requirements for basic safety and essential performance of peritoneal dialysis equipment
최신 국제표준	IEC 60601-2-39:2018	Medical electrical equipment - Part 2-39: Particular requirements for basic safety and essential performance of peritoneal dialysis equipment
최신 산업표준	KS C IEC 60601-2-39:2018 (2021 개정)	의료용 전기기기 —제2-39부: 복막투석기의 기본안전 및 필수성능에 관한 개별 요구사항

복막투석장치 관련 국제표준 및 산업표준이 개정되면서 추가로 투석액 관련 정확도 시험 5종과 가정 사용 환경과 관련된 경보시험 등이 신설되었다. 일반적인 복막투석치료 시 투석액의 흐름이 설정값보다 낮거나, 투석액의 유입/유출양의 균형이 설정된 값보다 큰경우에는 환자에게 더 해로운 영향을 미치기 때문에 장치의 안전성 확보를 위해 정확도 시험이 중요하다.

또한 복막투석장치는 병원에서도 사용하지만 대부분의 환자들은 가정환경에서 사용하므로 이와 관련된 시험이 추가되었다. 장치의 외부 전원공급이 중단되는 경우, 시각 또는 청각 경보신호를 활성화하여 환자에게 위해상황이 발생하지 않도록 하는 안전조건을 추가하였으며, 직접 제조한 투석액 사용 시 적절하지 않은 투석액이 공급되는 경우, 투석액 공급을 중단하고 경보신호가 활성화 되도록 시험조건을 추가하였다. 또한 경보시스템 및 홈헬스케어 관련 보조표준(IEC 60601-1-8,11)을 준수하도록 하는 등 가정사용 환경에서 안전성 강화를 위한 시험항목을 추가하였다.

표 2 복막투석장치 산업표준(국제표준부합)의 신규 시험항목

시험항목	시험내용(요약)	비고
유입/유출 중 투석액의 흐름	투석액 흐름의 정확도 측정 시험.	규제 강화(신규시험) 국내 시험 가능
투석액 양 밸런싱 (유입/유출 볼륨)	투석액 유입과 유출의 양 정확도 측정	규제 강화(신규시험) 국내 시험 가능
복막투석 유지 시간	복막투석장치의 투석 유지 시간의 정확도 측정	규제 강화(신규시험) 국내 시험 가능
투석액 구성	투석액 구성 정확도 시험	규제 강화(신규시험) 국내 시험 가능
투석액 온도	투석액 온도 정확도 시험 *투석액 용 히터가 있는 장치에 적용	규제 강화(신규시험) 국내 시험 가능
ME 기기에 대한 전원 공급 /공급전원 차단	장치의 전원공급이 차단되는 경우, 백업용 내부 전원 유/무에 따른 안전조건 *시각/청각 경보신호 등	규제 강화(신규시험) 국내 시험 가능
투석액 구성	적절하지 않은 투석액 투입 시, 투석액 공급 중단 및 경보 시스템 동작	규제 강화(신규시험) 국내 시험 가능
홈헬스케어	홈헬스케어	규제 강화(신규시험)
환경에서 사용되는 의료기기에 관한 시험	보조표준(IEC 60601-1-11:2015) 적용	*국내에선 홈헬스케어 관련 보조표준을 적용하지 않음.
경보시스템에 관한 시험	경보시스템 관련 보조표준(IEC 60601-1-8:2012)적용 및 홈헬스케어 환경에서 경보신호 추가요구사항	기존에는 경보시스템 관련 보조표준을 적용하지 않았으나 개정된 국제표준에서는 적용

IEC 60601-2-39 국제표준에 새로 추가된 시험조건, 시험항목에 대해 식약처 지정 시험검사기관 15개 기관별, 시험 수행가능 여부 및 시험 불가 시 그 사유를 조사하였다. 해당 품목을 시험할 수 있는 6개 기관 중 일부는 신규시험을 모두 수행할 수 있었으나, 일부 기관은 투석액 흐름, 투석액 양 밸런싱 (유입/유출 볼륨) 시험, 투석액 온도시험 등을 위한 모의환자를 구비하지 않고 있어 시험이 불가하였다. 또한 일부 기관은 현재는 시험장비를 보유하지 않아 시험이 불가능 하였으나 2023년 시험설비 구축 예정으로 향후 시험이 가능 할 것으로 예상하였다.

국제표준에서 복막투석장치의 안전관리를 강화한 배경에는 크게 두가지 요인이 있다. 미국에서는 2010년 이후 투석액 문제로 복막투석장치가 리콜되는 경우가 증가하였다[3], 적절하지 못한 투석액 또는 오염된 투석액의 사용은 복막염을 유발할 수 있기 때문에 투석액의 구성 및 유입/유출의 정확도 확인 등의 시험을 통해 환자의 안전성을 강화할 필요가 제기된 것으로 보인다. 또한 전세계적으로 가정투석 (복막투석)을 하는 환자의 비율이 꾸준히 증가하고 있기 때문에[4] 경보시스템 및 홈헬스케어 관련 보조표준을 준수하도록 하는 등 가정사용 환경에서 안전성 강화를 위한 시험항목을 추가한 것으로 예상된다.

복막투석장치는 현재 국내 인허가를 받은 제조기업이 없는 품목이다. 국내 유통되는 제품은 모두 국제표준을 적용하고 있는 수입제품이므로, 의료기기 기준규격과 국제표준간의 차이가 국내 환자의 안전관리에는 큰 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 하지만 COVID-19의 유행과 함께 가정에서 복막투석을 하는 환자가 늘어나는 추세를 감안할 때, 곧 국내에서도 제조제품이 나올 것으로 예상된다. 본 연구의 결과는 복막투석장치의 위험관리 측면에서 고려해야할 사항으로 향후 국내 제조 및 품질관리 시 활용할 수 있으며, 국내 의료기기의 국제수준 안전성 확보 및 수출 경쟁력 강화에 도움이 될 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 식품의약품안전처의 연구개발비 (22201MFDS211)로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

5.참고 문헌

[1] 2021년 우리나라 신대체요법 현황 보고서(2021 KORDS), 대한신장학회, 2021
[2] 질병관리청 국가건강정보포털-복막투석
[3] Medical device recall database, FDA
[4] 2022 annual data report, United states renal data system(USRDS), 2022

P-241

Guideline development of heuristic usability evaluation on medical AI S/W

김종엽[1,2], 김정현[2], 정성호[2], 임정원[1,2], 이신성[2], 서승연[2,3], 이윤곤[2,3], 신태호[2], 김재호[2,4], 정명진[2,4*]

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과[1]

삼성서울병원 미래의학연구원 AI연구센터[2]

성균관대학교 삼성융합의과학원 디지털헬스케어학과[3]

성균관대학교 의과대학 미래의학교실[4]

Guideline development of heuristic usability evaluation on medical AI S/W

Jong yeop Kim[1], Junghyun Kim[2], Sungho Jung[2], Jeongwon Im[1,2], Shinsung Lee[2], Seungyeon Seo[2,3], Yungon Lee[2,3], Taeho Shin[2], Zero.Kim[2,4], Myung jin Chung, MD.[3]*

[1] Department of Medical Device Management and Research, SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul 06355, Korea

[2]Medical AI Research Center, Research Institute for Future Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea

[3]Department of Digital Health, SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul 06355, Korea

[4]Department of Data Convergence and Future Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

*Corresponding author (Electronic mail: zero.kim@g.skku.edu)

Abstract

The development of AI SaMD lacks guidelines to ensure safety and reliability, and related international standards have been investigated and analyzed to develop guidelines for medical usability evaluation of AI SaMD regardless of indication. We also provide guidance for applying design management to the waterfall design process through heuristic-based severity assessment tools and provide application validity through heuristic assessment cases. Therefore, nine evaluation items were determined to be applicable, and this study proposes a standardized evaluation method to medical device manufacturers through the development of heuristic-based AI SaMD usability evaluation guidelines.

1. 연구 배경

인공지능 소프트웨어 의료기기 (Software as a Medical Device based on Artificial Intelligence, AI SaMD)는 환자의 건강과 생명에 직접적인 영향을 미치기 때문에 안전성과 신뢰성을 보장하는 가이드라인이 필요하다. 식품의약품안전처에서는 의료기기 제조소에서 의료기기 설계에 적용할 수 있는 사용적합성 가이드라인을 발간하였다.[1]

Heuristic 평가기법은 빠른 문제해결과 효율적인 결정을 위해서 사용되는 경험 기반 추론방법이다. 대표적인 기법으로는 J. Nielsen의 10가지의 휴리스틱 원칙, Zhang의 휴리스틱 원칙 14가지, 그리고 비영리조직 HIMSS의 건강정보기술 사용적합성 평가에 대한 9가지 표준 등이 있다.[2-4]

사용적합성 평가(Usability Test)는 인간 의료사고의 치명적인 에러에 대한 오류를 줄여주는 방법으로, 인간과 시스템의 다른 요소들 간의 상호작용에 대한 이해와 전체적인 시스템 성능을 최적화하기 위해 사용되는 시스템 접근방식이다.[5]

본 연구에서는 휴리스틱 규칙을 적용한 평가항목에 대한 연구를 통해 심각도 등급에 따른 평가점수를 구하고 이를 통해 의료기기의 안정성과 사용성을 개선할 수 있음을 보여주는 것을 목적으로 하고 있다.

우리는 국제규격의 연계분석과 휴리스틱 기반으로 제품을 평가한 선행연구를 분석하여 적용타당성을 높이고자 하였다. 이러한 조사 및 비교분석을 통해 의료기기의 사용성을 개선하는데 있어서 환자의 안전성 향상이 중요하게 고려되어야 함을 확인하였다.[6]

의료기기 사용적합성 평가에서 적용될 수 있는 휴리스틱 기법의 평가항목에 대한 평가 연구를 통해 우리는 국제규격에 맞추어진 평가항목을 사용하여 의료기기의 안전성과 사용성을 개선할 수 있음을 보여주고, 휴리스틱 규칙을 적용한 의료기기 사용적합성 평가 방법을 제시하고자 한다.

본 연구에서는 사용적합성 평가와 관련되어 있는 국제규격 기반 AI SaMD의 요구사항에 알맞은 평가항목을 도출하고, 심각도 등급을 리커르트 5점 척도로 분석한 결과를 폭포식 의료기기 설계관리에 적용하였다. 이를 통해 새로운 휴리스틱 기반 의료용 AI SaMD 사용적합성 평가 프로세스를 표준화하고 해당 가이드라인을 제시하고자 한다.

2.연구 방법

최근 강화된 사용적합성 평가규격이 2020년에 새롭게 개정이 되었으며, 해당 규격에서는 의료용 전기기기 중 소프트웨어에 시스템 엔지니어링, 데이터 품질안전성 3가지의 품질관리 사항을 요구하고 있다. 본 연구에서는 3가지의 품질관리 요구사항 영역과 유효성 검증영역을 포함한 4가지 영역으로부터 총 9가지의 평가항목을 추출하였으며, FDA의 SaMD 분류체계에 따라 심각도 점수를 각 평가항목에 부여한 후 빈도수에 따라 가중치를 구하였다. 가중치가 부여된 심각도 점수가 높은 순으로 평가항목을 사용성평가 설계관리 프로세스에 적용하여 평가 가이드라인을 제시하였다.

표6. 휴리스틱 기반 의료 AI SaMD 주요 고려항목 예시
Table6. Heuristic based medical AI SaMD key considerations example

No	Contents	Severity (Score)	Weight	weighted severity score
1	Accuracy	2	3.6	0.4
2	Sensitivity	2	3.6	0.4
3	Specificity	2	3.6	0.4
4	Reproducibility	2	3.6	0.4
5	Algorithm Safety	5	22.5	0.25
6	Algorithm performance evaluation	3	13.5	0.15
7	Data quality Safety	5	22.5	0.25
8	Data quality performance evaluation	3	13.5	0.15
9	Validation	2	3.6	0.04
Total		26	90	1

AI SaMD에 요구하는 안전성 및 성능평가에서 평가항목을 도출하기 위해 ISO/IEC, KS, 식약처가이드라인의 표준규격을 조사하여 분석하였다. 기존 S/W와 AI SaMD의 안전성 및 성능평가 항목을 비교하고, 안전성 및 성능평가 규격을 적용하기 위한 평가항목에 대하여 국제규격의 근거를 달아주어 사용적합성 평가항목의 신뢰성을 높였다. 신뢰성일 높인 평가항목에 대하여 휴리스틱 기반 심각도 등급을 활용한 5점척도 등급에 따, FDA의 SaMD 분류체계를 활용하여 각 평가항목에 대하여 심각도 등급을 설정하고 가중치를 구하였다.

3. 연구 결과

소프트웨어 의료기기를 포함한 국내 의료기기 등급은 의료기기 위해성이 거의 없는 1등급 의료기기부터 고도의 위해성을 가진 4등급 의료기기로 분류된다. 주요선진국 규제기관에서는 AI SaMD에 대한 규제사항을 포함한 의료기기 법령을 강화하고 있는 추세이다. 특히 사용적합성 평가 프로세스와 관련 있는 규격 IEC62366-1의 2015년판과 2020년판을 Gap analysis의 통하여 위험관리 및 사용성검증 방법을 제공한다. 이에 따라, AI SaMD 및 사용적합성 평가의 요구사항과 관련이 있는 IEC60601-1, ISO 10993, ISO13485 등의 규격현황을 조사하고, 기존S/W와 AI SaMD의 안전성 및 성능평가 항목을 비교하여, (1)Accuracy, (2)Sensitivity, (3)Specificity, (4)Reproducibility, (5)Algorithm safety, (6)Algorithm performance evaluation, (7) Data quality safety, (8)Data quality performance, (9)Validation의 평가항목을 도출하였다. 도출된 평가항목에서는 S/W의료기기의 공통규격을 제외하였고, 알고리즘과 데이터품질의 안전성 및 성능평가 부문에서 갭차이가 있는 것으로 확인하였다. 도출된 평가항목은 휴리스틱 심각도 등급에 따라 정량화하였고, 이를 사용적합성 평가 프로세스의 IEC62366와 ISO14971 연계분석과 폭포식 설계과정에 설계관리 적용분석을 수행하였다. 또한 휴리스틱 평가방법을 활용한 선행연구는 의료용 AI SaMD의 평가항목에 대해 적용타당성의 신뢰성을 확보하였다. 9가지의 평가항목을 적용한 휴리스틱 기반 의료 AI SaMD은 폭포식 설계과정에 설계관리 적용하여 가이드라인을 개발하여 제시하였다.

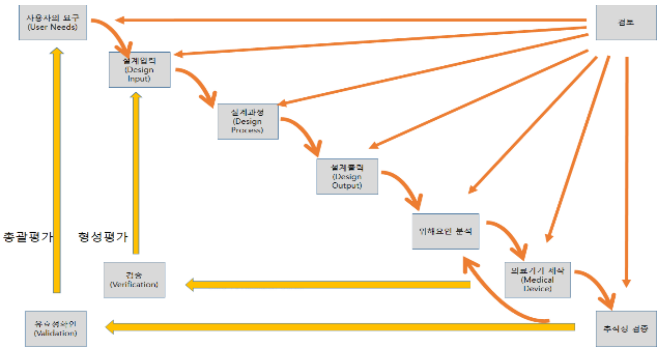


그림1. 9가지 평가항목을 이용한 폭포식 설계 과정
Fig1. Apply 9 evaluation items to the waterfall design process

본 연구의 휴리스틱 기반 의료 AI SaMD 사용적합성 평가 가이드라인 개발을 통해 소프트웨어 의료기기 제조사들에게 표준화된 방법을 제안하였다.

4. Acknowledgements

This research was supported by a grant of the Information and Communications Promotion Fund(ICT promotion fund) through the National IT Industry Promotion Agency(NIPA), funded by the Ministry of Science and ICT(MSIT), and Future Medicine 20*30 Project of the Samsung Medical Center(SMC1230061), Republic of Korea.

5.참고 문헌

[1] 식품의약품안전처, 의료기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인, 2021.
[2] J. Nielsen, Heuristic evaluation of user interfaces, 1990.
[3] Zhang J., Using usability heuristics to evaluate patient safety of medical devices, 2003.
[4] Healthcare Information and Management Systems Society, Selecting a Mobile App : Evaluation the Usability of Medical Applications, 2012.
[5] The international ergonomics association(IEA), What is ergonomics?, 2011.
[6] Zhang J., Using usability heuristics to evaluate patient safety of medical devices, 2003.

P-242

설계 변경이 발생한 의료기기의 사용적합성 공학 적용 방안에 관한 흐름도 제안

전인경[1], 김규빈[1], 최준희[1], 한반석[1], 이종희[1], 이사람[1,2], 이정찬[1,3], 조성용[1,4,5*]

서울대학교병원 의생명연구원 혁신의료기술연구소[1], 서울대학교병원 융합의학과[2]

서울대학교 의과대학 의공학교실[3], 서울대학교병원 비뇨의학과[4], 서울대학교 의과대학 비뇨의학교실[5]

Flow Chart for How to Apply Usability Engineering in Medical Devices with Design Modification

In Kyung Chun[1], Gyu Bin Kim[1], Jun Hee Choi[1], Ban Seok Han[1], Jong Hee Lee[1,] Saram Lee[1,2], Jung Chan Lee[1,3], Sung Yong Cho[1,4,5*]

1. Innovative Medical Technology Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea 2. Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

3. Biomedical Engineering, College of Medicine and Institute of Medical and Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea 4. Department of Urology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea 5. Department of Urology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea.

*moretry@snu.ac.kr

Abstract

There is a growing interest in usability engineering within the medical device industry, driven not only by the need to meet regulatory requirements of the quality management system but also by the desire to enhance safety awareness and maintain product competitiveness. However, despite of international standards and the government-published guidelines, challenges on how to appropriately apply usability engineering process to medical devices with design modifications still remain. This study aims to solve the need for practical methods for applying usability engineering procedures to the medical devices that have undergone design changes. The study analyzes the usability-related international standard and guidelines, identifying the basis for adjusting usability engineering activities, and collects design change cases through interviews on manufacturers. Through analysis, the flow chart is developed to generalize various scenarios of design modification, providing manufacturers with practical guidance for when and how to implement usability engineering process for design modifications of existing medical devices. This comprehensive flow chart can guide manufacturers of design-modified medical devices to apply usability engineering process properly.

1. 연구 배경

국제 조화된 의료기기 품질관리시스템(ISO 13485:2016)이 국내 도입됨에 따라 국내 의료기기 품질관리시스템 중 7.3.3 설계 및 개발 입력과 7.3.9 설계 및 개발 변경의 관리에 사용적합성을 고려하는 것이 의무화되어 의료기기 품질관리에 사용적합성 공학 절차의 적용이 포함되었으며 [1,2], 의료기기 제조업계에서는 사용적합성 공학의 실무 적용 방안에 대한 필요성이 꾸준히 대두되고 있다. 또한 규제 요건의 충족뿐만 아니라 안전사고에 대한 인식 수준 향상, 제품 경쟁력 확보 등을 위해 의료기기 업계에서도 사용적합성 공학에 대한 관심이 높아지고 있는 추세이다.

현재 식품의약품안전처에서 4가지 의료기기 품목을 예시로 의료기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인을 발간하여 제조업체의 참고자료로 활용되고 있지만 의료기기의 품목이 매우 다양하고 개별 품목이 갖는 특성, 개발 히스토리 등이 다르기 때문에 제조업체가 적절히 사용적합성 공학을 적용하기에는 여전히 어려움이 남아있다.

특히 제조업체는 안전성 및 편의성 개선, 사용자 인터페이스 요구사항 반영 등의 사유로 설계를 변경하여 기기를 개선하는 경우가 빈번하게 발생하는데, 설계 변경 시 사용적합성 평가를 수행해야 하는 지, 어떤 방식으로 수행해야 하는 지 등, 제조업체가 명확하게 이해하기 어려운 부분이 있기에 사용적합성 공학 적용의 구체적이고 실용적인 방안에 대한 필요성이 있다.

의료기기 사용적합성 공학 국제규격 IEC 62366-1은 제조업체가 설계를 변경할 경우 변경 전 제품에 대한 총괄평가에서 얻은 데이터 중 변경하지 않은 부분에 대한 데이터를 살펴보고 변경된 사용자 인터페이스에 대한 총괄평가를 수행할 것을 요구하고 있으며, 이는 생산 후 설계 변경에 사용되는 프로세스와 동일하다고 언급한다. [3] 또한 제조업체는 기존의 의료기기 사용자 인터페이스의 설계 변경 범위를 고려하여 사용적합성 공학 활동을 조정할 수 있다. [3]

이와 같이 국제규격 IEC 62366-1에서 설계 변경 시 사용적합성 공학의 적용에 대한 내용을 설명하고 있으나, 제조업체가 실제로 따를 수 있는 명확한 기준과 구체적인 참고자료는 부족한 상황이기에 여러 제조업체가 업체의 사정과 설계변경 상황에 맞는 사용적합성 평가 방식을 판단하는 데에 어려움을 겪고 있다.

본 연구는 이러한 필요성을 인식하고 제조업체가 실무적으로 설계 변경사항에 대해 어떤 방법으로 사용적합성 공학을 적용할 수 있을 지 참고할 수 있는 가이드를 제공하고자 진행되었다.

2. 연구 방법

본 연구는 의료기기에 대한 사용적합성 공학 적용에 요구되는 국제규격과 지침을 분석하여 실무에 적용할 수 있는 흐름도를 도출하기 위해 아래 그림1과 같은 순서로 진행되었다.

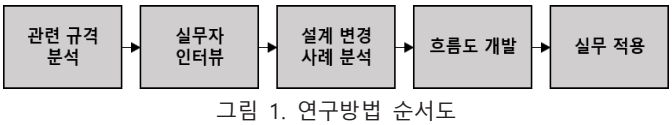


그림 1. 연구방법 순서도

먼저 의료기기 사용적합성 공학 적용에 관한 요구사항과 지침을 분석하여 설계 변경 시 적용되는 사용적합성 공학 활동 조정에 대한 근거를 파악하였다. 이후 의료기기 제조업 실무자와의 인터뷰를 통해 설계 변경 사례를 수집하였다. 수집한 사례를 분석하여 국제규격 및 지침에서 안내하는 내용을 근거로 다양한 사례를 일반화할 수 있는 흐름도를 개발하였고, 실제 사례로 변경된 의료기기의 사용적합성 공학 프로세스에 적용하여 총괄평가를 수행하였다

3. 연구 결과

연구 결과 그림 2와 같은 흐름도를 개발하였다. 의료기기 개발 중 또는 생산 후 의료기기의 설계에 변경 사항이 발생하면, 제조업체는 사용적합성 공학 절차에서 가장 먼저 변경사항이 사용자인터페이스에 어떠한 영향을 미치는 지 파악해야 한다. 이는 흐름도의 첫 번째 질문 "사용사양서 또는 사용자 인터페이스에 변경이 있는가?"를 통해 파악할 수 있다. 사용사양서에는 의도한 적응증, 의도한 환자 집단, 적용 부위, 의도한 사용자 프로필, 사용 환경 등이 포함되며 설계 변경사항을 분석하여 사용사양서 항목 및 사용자 인터페이스에 변경이 있는 지 판단한다. 사용사양서 또는 사용자 인터페이스에 변경이 있다면 설계 변경사항은 사용자의 사용에 영향을 미칠 수 있는 변경사항일 것이다. 반면 변경사항이 사용에 영향을 미치지 않는다면 추가적인 사용적합성 공학 활동이 필요하지 않을 수 있다. 이 경우 추가적인 사용적합성 평가 없이 데스크톱 분석을 이용할 수 있다. [4] 설계 변경사항을 나타내는 DHF(Design History File), 사용사양서에 변경이 없음을 입증하는 내부자료 등을 판단의 근거로 기록할 수 있다.

첫 번째 질문에서 사용사양서 또는 사용자 인터페이스에 변경이 있다고 판단하였다면 그 변경사항이 사용자 인터페이스에 미치는 영향을 확인하여 사용적합성 공학 활동을 조정할 수 있다. 이는 두 번째 질문 "새로운 사용상의 어려움 또는 사용관련 위험을 발생시키는가?" 를 통해 확인한다. 변경사항이 경미하더라도 변경사항이 사용관련 위험을 증가시키거나 새로운 사용의 어려움을 발생시킬 가능성이 있다면 사용자가 변경된 사용자 인터페이스를 안전하게 사용할 수 있다는 객관적 증거가 추가로 필요할 것이다. 반면 변경사항이 사용관련 위험을 증가시키지 않고 새로운 사용 어려움을 발생시키지 않는 경우, 변경된 사용자 인터페이스에 대한 데스크톱 분석이 충분한 수단이 될 수 있다. [4] 사용관련 위험, 새로운 사용 어려움 발생 여부는 사용적합성 공학 절차 중 "5.2 안전 및 잠재적 사용오류와 관련된 사용자 인터페이스 특성 식별", "5.3 알려진 또는 예측 가능한 위해 및 위해상황 식별" 과정에서 판단할 수 있으며 판단의 근거를 기록한다.

변경된 사용자 인터페이스가 사용관련 위험을 증가시키거나 새로운 사용의 어려움을 발생시킨다고 판단한 경우, 사용자가 변경사항을 포함한 의료기기의 사용자 인터페이스를 안전하게 사용할 수 있다는 객관적 증거를 얻기 위한 총괄평가를 수행해야 한다.

총괄평가의 규모를 결정하기 위해 세 번째 질문 "이전 버전에 대한 총괄평가를 수행하였는가?"에 대해 답변한다. 설계 변경 전 의료기기에 대한 총괄평가를 수행하였다면 변경되지 않은 사용자 인터페이스는 이전의 총괄평가에서 평가되었다고 추정하여, 총괄평가는 변경된 사용자 인터페이스의 적절성을 확인하는 것에만 중점을 둘 수 있다. [4] 이 경우, 제조업체는 변경된 사용자인터페이스에 대한 위해요인 관련 사용 시나리오를 선택하여 작은 규모의 총괄평가를 고려할 수 있으며 이를 "보충적 사용적합성 평가"로 정의하였다.

그러나 변경 전 의료기기에 대한 총괄 평가를 수행하지 않았다면, 제조업체는 사용자 인터페이스 전체의 적절성을 확증하는 종합적인 총괄평가를 수행해야 한다. [4]

본 연구의 마지막 단계로, 실제 의료기기 제조업체의 설계 변경 사례에 그림 2 흐름도를 이용하여 사용적합성 공학 활동을 수행하였으며 결과를 표 1로 나타내었다.

4. Acknowledgements

이 연구는 식품의약품안전처 최신의료기기 품질관리 국제기준 도입을 위한 기술지원 과제(계약번호 00228081800), 오송 첨단의료기기개발지원센터 및 병원 인프라를 활용한 공동개발 및 제품화 지원과제(RCMS과제번호: 00164672)의 지원을 받아 수행하였음.

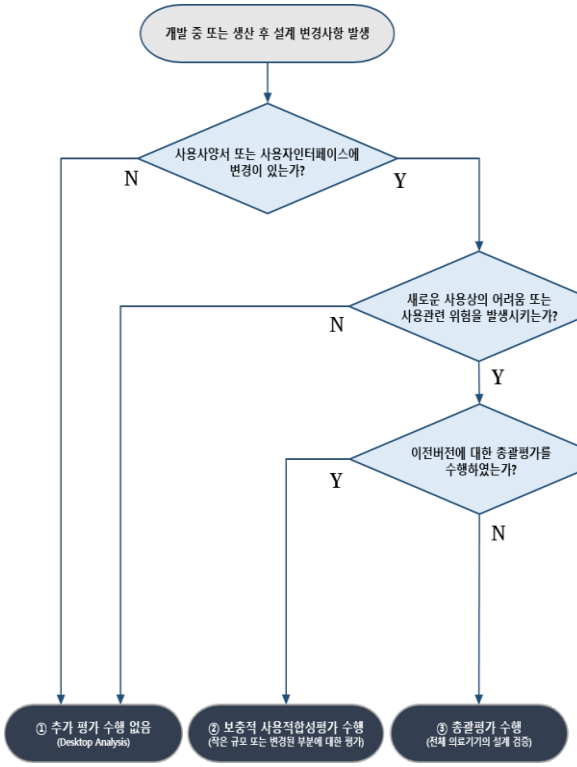


그림 2. 설계 변경이 발생한 의료기기의 사용적합성 공학 적용 흐름도

사용자인터페이스 변경사항			
뇌파계 제품의 생산 후 사용자 인터페이스 요구사항을 파악하여 LED를 추가함			
No	**구분**	**Y/N**	**출력문서**
1	사용사양서 또는 사용자인터페이스에 변경이 있는가?	Y	5.1 사용사양서 5.6 사용자인터페이스 사양서
2	새로운 사용상의 어려움 또는 사용관련 위험을 발생시키는가?	Y	5.2 사용자 인터페이스 특성 확인서 5.3 알려져 있거나 예측 가능한 위해요인과 위해상황 확인서 변경된 사용자 인터페이스 위해요인 검토 회의록
3	이전 버전에 대해서 총괄평가를 수행하였는가?	Y	보충적 사용적합성평가 계획서 보충적 사용적합성평가 보고서
보충적 사용적합성평가 수행 결과			
변경된 사용자 인터페이스가 사용자와의 상호작용에 미치는 영향이 제한적이라고 판단했으므로 변경 전 제품의 총괄평가 보다 작은 작업 규모의 보충적 사용적합성 평가(변경된 사용자 인터페이스에 대한 평가)를 15명의 사용자를 대상으로 수행함 평가 결과 일부 작업에서 어려움이 발견되었으나 위험관리 절차에서 낮은 심각도의 작업에 속하였으며 이득대비 위험이 적은 것으로 판단함.			

표 1. 설계 변경 의료기기 사용적합성 공학 흐름도 실무 적용 사례

5. 참고 문헌

[1] 식품의약품안전처 고시 제 2020-101 호, 의료기기 제조 및 품질관리 기준 개정, 2020.10.

[2] ISO 13485:2016 medical devices – Quality management systems Requirements for regulatory purpose

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

[4] IEC TR 62366-2:2016 Medical devices — Part 2: Guidance on the application of usability engineering to medical devices

P-243

의료기기 개발 단계에 따른 사용적합성평가 방법 제안

한반석[1], 최준희[1], 이사람[1,2], 조성용[1,3,4], 이정찬[1,5*]

서울대학교병원 의생명연구원 혁신의료기술연구소[1], 서울대학교병원 융합의학과[2]

서울대학교병원 비뇨의학과[3], 서울대학교 의과대학 비뇨의학교실[4] 서울대학교 의과대학 의공학교실 [5]

Proposal on Application of Usability Evaluation Methods According to the Stages of Medical Device Development

Ban Seok Han[1], Jun Hee Choi[1], Saram Lee[1,2], Sung Yong Cho [1,3,4], Jung Chan Lee [1,5*]

1. Innovative Medical Technology Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea
2. Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea
3. Department of Urology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea. 4. Department of Urology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea. 5. Biomedical Engineering, College of Medicine and Institute of Medical and Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

*ljch@snu.ac.kr

Abstract

This study proposes usability engineering procedures and evaluation methods for each stage of medical device development to ensure safety and effectiveness. Medical device manufacturers often find it difficult to apply usability engineering procedure appropriately in their development plan, leading to potential hazards and ineffective controls found at the very end of development stage. By utilizing the Technology Readiness Level (TRL) classification method and analyzing international standards, the proper usability evaluation methods were proposed at each of four usability evaluation engineering stages that are matched with TRL stages. The results are presented in the form of a frame work which can assist manufacturers understand and implement usability engineering procedures throughout development process, improving the safety and usability of medical devices in real-world clinical settings.

1. 연구 배경

의료기기는 의료기기 자체가 갖는 고유한 위해 요인과 위험성이 있어 그 안전성과 유효성을 확보하는 것이 중요하다. 의료기기 제조업체는 안전성과 유효성이 확보된 의료기기 개발을 위해서 의료기기 품질관리, 위험관리, 전기 기계적 안전성, 생물학적 안전성, 소프트웨어 밸리데이션, 의료기기 개별규격 등 인허가 과정에서 필요한 다양한 규격 요구사항을 만족하기 위해 동시다발적인 노력을 해야 한다. 의료기기 제조업체는 다양한 기준규격을 모두 만족하기 위해서 어떠한 시기에 어떤 노력을 해야 하는지 파악하기 어려운 경우가 많으며 사용적합성평가 엔지니어링 적용 역시 그러하다. 이러한 이유로 의료기기 제조업체는 의료기기 개발 중이 아닌 제품화 단계 또는 의료기기 인증 허가 단계에서 사용적합성 엔지니어링을 적용하는 시도하는 경우가 있다. 서울대학교병원 혁신의료기술연구소 사용적합성평가실에 2019년도부터 2022년까지 의뢰된 평가 중 더 이상 사용자인터페이스를 수정할 수 없는 제품화 단계의 의료기기가 의뢰된 경우가 53건으로 전체의 27.5%로 조사되었다. 이러한 사용적합성 엔지니어링 적용은 위해요인과 관련한 사용시나리오 또는 작업들을 발견하기 어려우며, 안전에 직접적인 영향을 미칠 수 있는 사용자 인터페이스를 찾아내더라도 디자인 변경과 같은 적극적인 위험통제를 수행하기 어려워 효과적으로 위해요인을 통제할 수 없다. 사용적합성 엔지니어링은 위해와 관련되어있는 사용자 인터페이스를 찾아내고 통제하는 과정을 통해 의료기기의 사용상의 안전을 확보하는 것에 목적이 있다. [1] 사용상의 안전을 확보하는 것은 실제 임상 환경에서 의료기기를 사용할 사용자의 생명과 건강에 큰 영향을 미칠 수 있다. 사용상의 안전 확보에 필수적인 사용적합성 엔지니어링 절차를 적절하게 적용할 수 있도록 TRL 단계를 사용적합성 엔지니어링 절차를 대응시켜 나타내고 어떤 사용적합성평가 방법을 사용하는 것이 추천되는지 제시하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 TRL(Technology Readiness Level, 기술준비수준) 단계마다 적용해야 하는 사용적합성 엔지니어링 절차와 사용적합성평가 방법을 제시하기 위해 그림 1과 같이 연구를 진행하였다. 가장 먼저 특정 기술의 성숙도 평가를 위한 체계적인 방법인 TRL 분류방법에 대해 조사하고 분석하였다. TRL은 NASA에서 정의한 항공·우주 및 국방 분야의 R&D 프로그램에 적용하기 위해 정의되었으므로 사용적합성 엔지니어링 절차와의 대조를 위해 의료기기 개발 과정과 맞도록 각 단계를 재조정할 필요가 있다. 이에 기존 연구에서 제시한 의료기기 분야의 TRL 단계를 차용하여 그림 2와 같이 정리했다. [2] 이후, 사용적합성 엔지니어링 절차와 관련한 국제 규격을 분석하여 4단계의 사용적합성평가 엔지니어링 단계를 정의하였고 TRL 각 단계별로 대응시켰다. 마지막 과정으로 사용적합성평가 엔지니어링 절차와 가능한 사용적합성평가 방법을 제시하여 TRL 단계별로 적용해야 할 사용적합성 엔지니어링 절차와 사용적합성평가 방법을 알 수 있도록 하나의 표로 정리했다.

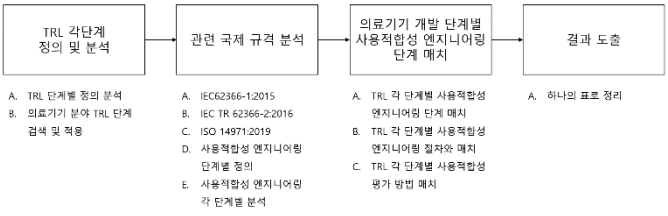


그림 1. 연구 순서도

3. 연구 결과

TRL 단계는 기초연구, 실험, 시작품, 제품화 단계로 구분할 수 있고 이러한 단계는 사용적합성 엔지니어링도 같은 맥락의 절차이다. 이는 사용적합성 엔지니어링이 의료기기 디자인과 개발 절차(Design and development process)이기 때문이며 이러한 유사성을 근거로 TRL와 사용적합성 엔지니어링 절차를 비교하여 대응시켰다. [3]

TRL 1, 2 단계에 해당하는 기초연구단계에서 의료기기의 실용 목적과 관련 개념을 정립한다는 점은 사용자, 환자, 의도된 적응증, 사용환경, 작동원리, 의도한 의료기기 적용 부위 등을 정의하는 사용사양서(IEC 62366-1 5.1)와 같은 맥락을 하고 있다. TRL 3,4 단계에 해당하는 실험단계에서는 설계 기술을 확보하고 핵심 성능에 대한 평가를 진행하게 되는데 이는 IEC 62366-1 5.2 ~ 5.7에 걸쳐 진행하는 분석 단계와 밀접한 연관이 있다. 실험단계에서 확보한 기술과 핵심성능이 갖는 잠재적인 위해요인은 이를 제거하여 완화되는 방향으로 개발 되어야 하므로 이를 파악하는 적절한 사용적합성 평가 방법이 필요하다. TRL 5, 6 단계인 시작품단계는 제품화 단계 전에 시제품을 평가하고 발견된 위해요인 관련 사용자 인터페이스에 대해 위험통제를 수행하는 형성평가(IEC 62366-1 5.8)단계와 대응된다. 마지막으로 TRL 7, 8, 9인 제품화 단계 및 사업화 단계의 제품은 최종 유효성 평가(Validation)에 해당하는 총괄평가(IEC 62366-1:2015 5.9) 단계와 대응된다. TRL 7단계의 경우 제품화 단계이지만 시작품의 신뢰성을 확인하는 단계이므로 소규모 총괄평가에 해당하는 사전 총괄평가(Pre-summative evaluation)를 실시할 수 있다. [3]

의료기기 제조업체가 개발 중인 의료기기의 TRL 단계를 파악할 수 있으면 해당 단계에서 적용해야 할 사용적합성 엔지니어링 절차를 그림 3을 통해 파악할 수 있다. 이후 가능한 사용적합성 평가 방법을 확인하여 구체적으로 적용 가능한 평가 방법을 동시에 확인할 수 있다. 각 단계에서 제시한 사용적합성 평가 방법은 국제 규격 IEC 62366-1에서 소개한 방법을 취합하였으며 자세한 평가 방법은 규격에 따른다. [3] 본 연구에서 제안한 자료를 통해 의료기기 제조업체의 사용적합성 엔지니어링에 대한 이해를 돕고 실제 임상 환경에서 사용하기에 안전하며 사용성이 향상된 의료기기 개발에 활용될 것을 기대한다.

구분	단계	TRL 정의(NASA)	의료기기 분야에 적용된 TRL
기초연구 단계	1	기초 이론이 발견 및 보고됨	기초이론/실험
	2	기술 개념 및 활용 방안이 형성됨	실용목적 아이디어·특허 등 개념 정립
실험단계	3	핵심 기능 및 (또는) 특성에 대한 측정 및 실험을 통한 검증	모델링/설계 기술 확보
	4	실험실 환경에서 구성요소 및 (또는) 작동회로 에 대한 타당성 검증	실용화를 위한 CTE확보, 실험실 규모의 핵심성능 평가
시작품단계	5	유사환경에서 구성요소 및 (또는) 작동회로에 대한 타당성 검증	소재의 시작품제작 및 성능평가, 확정된 소재의 시작품 제작 및 성능평가, 부품제작기술 및 시스템 통합기술 확보
	6	유사환경에서 시스템/하위시스템 모델 또는 프로토타입의 시연	파일럿 규모 시작품 제작 및 성능평가
제품화 단계	7	실제 환경에서 시스템 프로토타입의 시연	시작품의 신뢰성 평가 및 수요기업 평가
	8	실제 시스템의 완성, 테스트 및 시연을 통한 작동 여부의 인증	시제품 인증 및 표준화
사업화	9	성공적인 임무 운용을 통한 실제 시스템의 작동 입증	사업화

그림 2. 의료기기 분야에 적용된 TRL

구분	단계	정의	사용적합성 엔지니어링 단계	사용적합성 엔지니어링 절차	가능한 사용적합성평가 방법
기초연구 단계	1	기초 이론/실험	사용자 조사 (USER research)	5.1 Prepare USE SPECIFICATION	01. Contextual inquiries 02. Focus group 03. Cognitive walkthrough 04. Day-in-the-life analysis 05. FUNCTION ANALYSIS 06. Heuristic analysis 07. PCA analysis
	2	실용 목적의 아이디어, 특허 등 개념 정립			
실험단계	3	실험실 규모의 기본성능 검증	분석 (Analysis)	5.2 Identify USER INTERFACE characteristics related to SAFETY and potential USE ERRORS 5.3 Identify known or foreseeable HAZARDS and HAZARDOUS SITUATIONS 5.4 Identify and describe HAZARD-RELATED USE SCENARIOS 5.5 Select the HAZARD-RELATED USE SCENARIOS for SUMMATIVE EVALUATION 5.6 Establish USER INTERFACE SPECIFICATION 5.7 Establish USER INTERFACE EVALUATION plan	01. TASK analysis 02. Contextual inquiries 03. Advisory panel reviews 04. Brainstorm USE SCENARIOS 05. Day-in-the-life analysis 06. FMEA and FTA 07. Focus groups 08. FUNCTION ANALYSIS 09. Observation 10. One-on-one interviews 11. PCA analysis 12. SIMULATION
	4	실험실 규모의 소재/부품/시스템 핵심성능 평가			
시작품 단계	5	확정된 소재/부품/시스템 시작품 제작 및 성능 평가	형성평가 (Formative evaluation)	5.8 Perform USER INTERFACE design, implementation and FORMATIVE EVALUATION	01. USABILITY TESTS 02. Focus groups 03. Expert reviews 04. Heuristic analysis 05. Cognitive walkthrough 06. FMEA and FTA 07. FUNCTION ANALYSIS 08. Observation 09. One-on-one interviews 10. Participatory design 11. PCA analysis 12. Surveys 13. TASK ANALYSIS
	6	파일롯 규모 시작품 제작 및 성능 평가			
제품화 단계	7	신뢰성평가 및 수요기업 평가	총괄평가 (Summative evaluation)	5.9 Perform SUMMATIVE EVALUATION of the USABILITY of the USER INTERFACE	01. USABILITY TESTS 02. TASK ANALYSIS 03. Expert reviews 04. Heuristic analysis 05.PCA analysis 06. Surveys 07. Advisory panel reviews 08. FMEA and FTA 09. Observation 10. One-on-one interviews 11. Standards reviews
	8	시제품 인증 및 표준화			
사업화	9	사업화			

그림 3 의료기기 개발 단계에 따른 사용적합성평가 방법

4. Acknowledgements

이 연구는 오송 첨단의료기기개발지원센터 및 병원 인프라를 활용한 공동개발 및 제품화 지원과제 (RCMS과제번호: 00164672)의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

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

[2] 이만표(2017). TRL을 이용한 R&D 프로젝트 성과지표 개발: 의료기기 사업을 중심으로. 89-94. Journal of Biomedical Engineering Research 38

[3] IEC TR 62366-2:2016: Medical devices — Part 2: Guidance on the application of usability engineering to medical devices.

P-244

광선 치료를 활용한 피부조직괴사 예방 매트리스 의료기기의 안정성 및 성능시험에 관한 연구

황상현[1*], 이순규[2], 이승민[3], 위정현[4], 박상건[†]

창원대학교 메카융합공학과[1,†], 창원대학교 스마트제조융합협동과정[2,3,4]

A Study on the Stability and Performance Test of Skin Tissue Necrosis Prevention Medical Device Using Phototherapy

Sang-Hyeon Hwang[1*], Soon-Gyu Lee[2], Seung-Min Lee[3], Jeong-Hyeon Wi[4], Sang-Geon Park[†]

Dept. of Mechatronics Convergence Engineering, Changwon National University[1,†]

Dept. of Smart Manufacturing Engineering, Changwon National University[2,3,4]

[†]sgpark@changwon.ac.kr

Abstract

국내 외 고령인구가 증가함에 따른 평균수명의 증가로 인해 고령인구 비율이 증가함에 따라, 국내 사회에 많은 영향을 미치고 있다. 장시간 같은 자세로 앉아 있거나, 장기간 누워 있는 고령인구 및 사회적 약자, 환자, 장애인 등에게서 피부조직괴사가 발생할 확률이 높기에 피부조직괴사 예방 매트리스 의료기기의 수요가 증가하고 있는 추세이다. 이에 레이저, 자외선 등으로 손상 부위 치료 및 예방을 극대화 할 수 있는 광의료기기를 접목시킨 매트리스를 개발하였을 때 반드시 의료기기로써 규제 및 성능 평가는 필수사항이므로 시험항목을 도출하여 국내 외 기준 규격인 IEC, ISO, ILS, SFDA, FDA등 의료기기 관련 기준을 기반하여 의료기기 품목 및 품목별 등급에 적절한 성능 시험 사항을 조사하여 『광선 치료를 활용한 피부조직괴사 예방 매트리스』 성능 시험 기준 마련 및 가이드라인을 개발하여 의료기기로서 안전성 및 사용성을 확대하고자 한다.

1. 연구 배경

전 세계적으로 고령인구가 증가하고 있는 추세이다. 국내외 출생률이 하락함과 동시에 평균수명이 예전에 비해 증가함에 따라 노인 인구 역시 증가하고 있다. 특히 빠른 속도로 고령화가 진행되고 있는 국내에서 사회·경제 등 많은 분야에서 영향을 미치고 있다. 고령인구 비율은 통계청 '인구동태통계연보'에 따르면 2021년 기준으로 15.9%로 조사되었으며, 이는 OECD회원국 중 3위를 차지하였다. 고령인구 증가 속도는 매우 빠르게 진행되고 있으며, 2050년 노인 인구는 전체 인구의 40%에 이를 것이라고 예측되어지고 있다.[1]

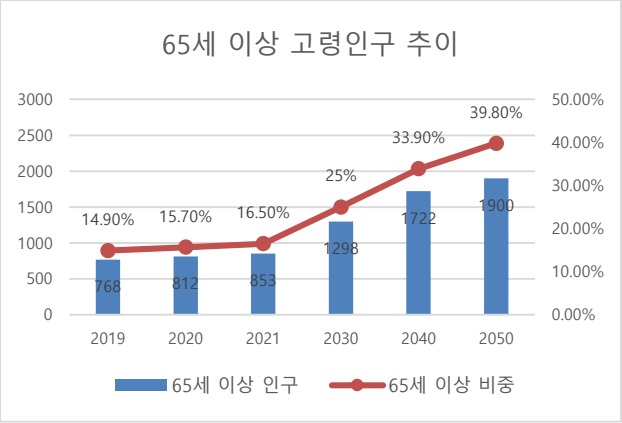


그림 1. 65세 이상 고령인구 추이[1]

오랜 시간 동일한 자세로 앉아 있을 경우 신체에 지속적인 압력이 가해져 혈액순환 장애로 피하 조직이 손상되는 욕창이 발생하게 된다. 앉아서 오래 있거나 누워서 장기간 동안 움직이지 않는 환자, 노인 및 장애인 등에게서 피부조직괴사가 발생할 확률이 높다. 피부조직괴사는 급속하게 진행되는 경우가 많으며, 작은 상처에도 금방 악화되므로, 발생하기 시작하면 감염, 패혈증 과 같은 질환은 많은 치료가 필요하며, 사망에 이르기도 한다.[2] 시장 연구 보고서에 따르면, 2021년 전 세계 욕창 예방 및 치료 시장 규모는 약 17억 달러를 돌파했으며, 2022년부터 2032년까지 10년 간 5.5% 연평균 복합 성장률이 예측되고 있다.[3] 이에 따라, Grand View Research 에서 보고한 2022년 글로벌 의료기기 시장규모는 4,954억 달러로 추산되었다.[4]

의료기기 시장은 고령화 및 만성질환 증가 등으로 인하여 계속해서 성장할 것으로 예상된다. 의료기기 시장이 성장함에 따라 빛을 이용한 광선 치료가 증가하고 있으며, 이는 광선 치료가 비교적 치료 과정이 간단하고 부작용이 적기 때문이다. 특히, 면역세포를 자극하여 암세포를 파괴하고 면역력을 강화시키는 광역 치료(PDT)는 암 치료 분야에서 많은 연구와 의료기기 개발이 이루어 지고 있다. 빛을 이용한 광선 치료는 생체내 물질의 활성화나 분해, 열에너지를 이용한 치료, 광학 화학 반응 등 다양한 분야에서 연구와 의료기기 개발이 활발하게 이루어지고 있다.

광 의료기기는 빛의 파장 영역 대에 따라 피부 내 투과 범위가 다르며 상처 치유, 염증 치유, 피부나 근육 재활, 통증 완화 등의 질병이나 손상 부위를 치료할 수 있는 효과 또한 파장 영역에 따라 다르며, 레이저, 자외선 등으로 종류가 나뉘기 때문에 의료기기로써 규제 및 성능 평가는 필수 사항이다.[5] 의료기기가 시장에서 판매되기 위해서는 시험 검사를 거쳐야 한다. 성능시험을 비롯한 안전성 검증을 위한 시험이 필수적으로 진행되어야 하며, 본 연구에서는 피부조직괴사 예방 의료기기를 개발하였을 때 시험항목을 도출하여 의료기기 성능 시험 기준을 마련 및 가이드라인을

개발하여 유사 품목에 대한 더 많은 의료기기 시험 기준 및 가이드라인을 확보하고자 한다.

2. 연구 방법

광선 치료를 활용한 피부조직괴사 예방 의료기기의 안전성 및 성능시험에 대한 연구이기때문에 목적을 달성하기 위해서는 의료기기 허가는 필수이다. 의료기기 등급은 사용목적, 인체에 영향을 끼치는 잠재적 위험도에 따라 등급이 나뉜다. 의료기기 국내 외 기준 규격인 IEC, ISO, ILS, SFDA, FDA등 의료기기 관련 기준규격을 기반으로 국내에서 적합한 전기·기계적 안전 시험과 의료기기의 품목 및 품목별 등급을 확인하여 인체에 영향을 미칠 수 있는 위험성을 제거하고자 한다. 기존 인허가 제품의 관련 사항을 검토하고, 관련된 제품에 대한 국내 기준규격을 검토하여 시험 규격의 성능에 관한 시험 기준을 연구하고자 한다.

3. 연구 결과

식품의약품안전처에 따른 의료용 광 조사기 및 욕창 예방 및 치료목적 의료용 매트리스 및 침대『의료기기 품목 별 등급에 관한 규정』에 따른 품목과 사용목적 및 인허가 사항을 표 1을 통해 확인하였다.

연번	품목 코드	등급	품목명
1	A8303.01	2	개인용적외선조사기
2	A83040.01	2	개인용자외선조사기
3	A16050.01	2	적외선 조사기
4	A16020.01	2	자외선 조사기
5	A02030.01	2	의료용순환침대
6	A02050.02	2	의료용압력분산 매트리스

표 1. 의료기기 품목별 등급 및 유사 품목 [6]

적절한 평가를 위해 의료기기 공통 기준 규격인 전기·기계적 안전에 관한 공통 기준 규격을 표 2를 통해 확인하였다.

연번	규격	표준명
1	KS P 0234	욕창 예방 매트리스 : 공기패드형
2	KS C IEC60601-1	의료용 전자기기 : 기본 안전 및 필수 성능 관한 일반 요구사항
3	KS C IEC60601-1-2	의료용 전기기기 : 기본안전 및 필수성능에 관한 일반 요구사항 – 보조표준 : 전자파 방해 – 요구사항 및 시험
4	KS C IEC60601-2-35	의료용 전기기기 : 의료용 온열 담요, 패드, 매트리스의 기본안전 및 필수 성능에 관한 개별 요구사항
5	KS C IEC60335-2-27	가정용 및 이와 유사한 전기기기의 안정성 : 피부용 자외선 및 적외선 방출기의 개별 요구사항

표 2. 의료용 전자기기 및 욕창 예방 관련 표준규격 [7]

제품 심사 및 GMP인증 품질관리(GMP) 및 기술문서 심사를 통해 제품의 안정성·유효성을 확인하고 적합한 경우에 제조·수입을 허가(인증)받아야 되며, KS기준을 표 3에 나타낸다.

항목	성능
최대 접촉 압력	□kPa 이하
인장 강도 시험	□Mpa 이상
인열 강도 시험	□N/mn 이상
노화 시험	□□% 이상 물성 유지
이행 시험	□% 이하
내화학 약품성 시험	□ 등급
커버의 난연성 시험	□□mm 이하

표 3. 욕창 예방 관련 시험 항목 [8]

표 4에서는 제품 성능시험 항목을 조사하였다.

표준 번호	표준명
KS C IEC60825-1	레이저 제품의 안전성 : 장비 등급 분류 및 요구사항
KS C IEC60601-1-2	의료용 전기기기 : 기본안전 및 필수성능에 관한 일반 요구사항 보조표준: 전자파 방해 - 요구사항 및 시험
KS C IEC60601-1-8	의료용 전기기기 : 기본안전 및 필수성능에 관한 일반 요구사항 보조표준: 의료용 전기기기 및 의료용 전기시스템의 경보 장치에 관한 일반 요구사항, 시험 및 지침
KSC 9811:2019	산업, 과학, 의료용 (ISM) 기기 무산 주파수 방해 특성 허용기준 및 측정방법
KN60601-1 2:2008	의료용 전기기기류 내성 시험방법 요구사항 및 시험방법

표 4. 의료기기 품목에 따른 시험 항목 [7]

광 조사는 현재 레이저 또는 LED를 바탕으로 일반 사용화 되고 있지만, 레이저나 LED는 점광원으로는 넓은 면적의 균일한 조사가 어렵고 발열 문제와 소자의 특성상 딱딱한 형태이기때문에 밀착하여 조사하기 어려운 부분이 있다. OLED는 빛이 방향성이 없고 균일하게 조사가 가능하며, 광 시야각이 넓고 Flexible 형태로 제작이 가능하기 때문에 피부에 밀착하여 광 조사가 가능하다. 이러한 장점을 의료기기에 접목시킨 광 의료기기 가이드라인과 인허가 프로세스 지식을 바탕 하여 OLED 광 의료 매트리스 성능시험 사항에 대해 연구를 진행하고자 한다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2023년도 창원대학교 강사-대학원생-교원 간 융합연구 지원 사업으로 수행된 연구결과임

5. 참고 문헌

[1] 통계청, 『인구동태통계연보』, 2019

[2] 서울 아산 병원, "질환백과-욕창"

[3] Persistence Market Research, "Global Pressure Ulcer Devices Market", 2022

[4] Fortune Business Insights, "Medical Device", 2022-2029

[5] Effectiveness of Devices for Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: A scoping Review, 2022

[6] 표1. 식품의약품안전처 고시, "의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정", 제2022-20호, 2022

[7] 표2. 표4. e나라표준인증 "표준검색-국가표준", 2023

[8] 표3. 식품의약품안전처 고시, "의료기기 GMP 종합 개설서", 2018

P-245

의약품주입펌프의 사용오류 발생 가능성 탐색

류예나[1,2], 최준희[2,3], 박성준[1], 이수영[1], 정제윤[1], 이정찬[4,5], 이사람[1,2,6]

서울대학교병원 융합의학과[1], 서울대학교병원 사용적합성평가실[2], 서울대학교 협동과정 바이오엔지니어링학과[3], 서울대학교 의과대학 의공학교실[4], 서울대학교의학연구원 의용생체공학연구원[5], 서울대학교 의과대학 의학과[6]

Exploring the possibility of use errors in medication infusion pumps

YeahNa Ryu[1,2], JunHee Choi[2,3], Seongjoon Park[1], Su-Young Lee[1], JeYoon Jung[1], JungChan Lee, PhD[4,5], SaRam Lee, PhD[1,2,6]

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

Usability Test Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea[2]

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Seoul, Korea[3]

Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea[4]

Institute of Medical and Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea[5]

Department of Clinical Medical Sciences, College of Medicine, Seoul National University, 03080, Seoul, Republic of Korea[6]

Abstract

Infusion pumps are devices used to continuously administer fluids to patients in various clinical settings. However, when errors occur, they can lead to serious consequences. To identify factors that contribute to errors in the use of infusion pumps, a study was conducted involving clinical environment surveys, expert interviews, task analysis, PCA analysis, and investigation of adverse event. We found that there were four main factors that influence the use of infusion pumps: "function and operation", "infusion direction", "battery failure", and "instability of the pole". Each of these factors can be classified as either an "operational factor" that affects device operation during use, or an "external factor" that affects the administration process after operation. In conclusion, identifying and addressing factors that contribute to errors in the use of infusion pumps is crucial in ensuring patient safety and preventing serious consequences.

1. 연구 배경

의약품 주입펌프(infusion pump)는 소량의 약액을 지속적으로 환자에게 투여할 때 사용되는 기기로써[1], 병원, 요양원, 자택 등 임상환경에서 널리 쓰이는 의료기기이다.[2] 또한, 병원 환자들의 90%에게 약물 및 영양분 공급을 위해 의약품 주입펌프를 사용하고 있으며[3], 국제 시장 규모는 2022년 147억 달러로 추정되며 2027년 205억 달러로 성장할 것으로 예측하고 있다.[4]

널리 사용하는 의약품 주입펌프는 체내로 직접 약물 투여할 때 안정성을 제어하는 기기로의 이점은 많지만 오류가 발생할 경우 심각한 결과로 이어질 수 있다.[5] 의료기관평가인증원은 환자안전보고학습시스템(이하 KOPS)를 통해 의약품 주입펌프에 대한 환자안전 주의경보지를 발간하여 투약 오류 시 위험이 있어 주의가 필요함을 상기시켰다.[6]

많은 환자와 업무, 그리고 사용해야하는 의료기기가 많은 병원 환경은 의료기기를 사용하는 의료진의 주의가 분산되는 복잡한 환경을 갖고 있다. 따라서 본 연구에서는 병원 환경을 중심으로 의약품 주입펌프 사용시 영향을 줄 수 있는 요인을 탐색 및 도출하고자 한다.

2. 연구 방법

- 사용 환경 조사 및 전문가 인터뷰

의약품 주입펌프가 사용되는 임상 환경을 방문하여 환경 조사와 전문가 인터뷰를 수행한다. 이를 통해 의약품 주입펌프 사용 환경과 실제 사용자의 의견을 수집한다.

환경 조사 임상 환경 중 의약품 주입펌프를 자주 사용하는 중환자실 중 응급중환자실(이하 EICU)와 신생아중환자실(이하 NUCU)에서 활동을 수행한다.

환경 조사는 의료기기 사용적합성 엔지니어링 절차 중 사용 사양서를 기반으로 임상 환경에 조성되어 있는 물리 환경에 대해서 조사하도록 구성한다.

환경조사 후 간호사를 대상으로 물리적 환경 구조 외에 인력 현황, 환자 수, 환자가 사용하는 의료기기 수 및 의약품 주입펌프 사용 시 불편한 사항 등에 대해 인터뷰를 진행한다.

- 의약품 주입펌프 사용 분석

의약품 주입펌프의 작업분석(Task analysis)와 PCA 분석(PCA analysis)을 수행한다.

작업 분석은 작업을 하위 작업과 개별 단계로 분류하는 방법이다. PCA 분석은 작업 분석에 근거하여 사용 오류의 발생 가능성을 확인하는 방법으로 사용자 상호작용의 세 가지 구성요소, 지각(Perception), 인지(Cognition), 행동(Action)에 따라 분석하는 방법이다. 두 분석을 통해서 의약품 주입펌프 작업 수행을 용이하게 하거나 방해하는 요인을 찾고 발생 가능한 사용 오류를 조사한다.

- 의약품 주입펌프 이상사례 조사

알려져 있는 의약품 주입펌프 사용 관련 사건 및 주의 사항을 조사한다.

식품의약품안전처(이하 식약처)의 안전성 정보[7], KOPS의 의약품 주입펌프 사례분석 TF 결과보고서[8] 그리고 FDA에서 게재한 의약품 주입펌프 문제[9] 자료를 수집 및 조사하여 알려진 위해상황 및 위해 요인을 파악한다.

- 사용에 영향을 주는 요인 도출

앞서 수행한 환경조사와 전문가 인터뷰, 의약품 주입펌프 사용 분석, 이상사례 조사 자료를 통해 공통적으로 언급되는 요인 혹은 자주 발생한 사건의 요인을 도출한다.

3. 연구 결과

- 사용 환경 조사 및 전문가 인터뷰

EICU는 의약품 주입펌프가 한 가지 종류로 통일되어 있어 사용의 어려움 혹은 사용 오류가 나타나지 않았고 NICU는 두 가지 의약품 주입펌프를 보유하였으며, 두 제품이 지원하는 기능이 달라 특정 제품이 부족한 현상이

있는 문제를 발견하였다. 또한, 환자 이동을 위해 기기 배터리 모드를 사용할 경우 갑작스럽게 기기 전원이 꺼지는 오류가 발생하는 문제를 확인하였다.

- 의약품 주입 펌프 분석

작업 분석과 PCA 분석을 통해 작업 수행하는 데 방해되는 요인과 잠재적인 사용오류를 파악했다.

의약품 주입펌프 사용작업 중 기본 준비 시나리오를 분석하였으며, 전문가 인터뷰에서 혼동된다는 작업은 라인 방향, 주입률 설정이 있었다.

- 의약품 주입펌프 이상사례 조사

식약처, KOPS 그리고 FDA에서 발간 및 게재한 자료를 확인한 결과, 배터리 불량 문제가 공통적으로 거론되었고 주입 관련 문제, 알람 문제가 발생한 것으로 확인되었다.

- 사용에 영향을 주는 요인 도출

앞서 수집 및 조사한 자료 분석 결과, 의약품 주입 펌프 사용에 영향을 줄 수 있는 4가지 요인을 확인했다.

'기능 및 조작 방법' 요인은 한 임상 환경에 보유한 의약품 주입펌프의 종류와 관련 있다. 동일한 품목군의 의약품 주입펌프라도 제조사에 따라 다른 구조 및 기능을 갖고 있다. 다양한 의약품 주입 펌프가 혼재되어 있는 환경은 사용자로 하여금 사용의 혼란을 줄 수 있고 이는 사용 오류로 이어질 수 있다.

'주입 방향'은 의약품 주입펌프의 사용 오류로 익히 알려진 요인으로 기기마다 다른 주입 방향을 갖고 있기 때문에 많은 업무와 복잡한 환경으로 인해 사용자로 하여금 사용 오류를 유발시킨다.

'배터리 불량'은 배터리 고장으로 인해 사용을 할 수 없거나 사용 중 전원이 꺼지는 것으로, 전원 선 사용 중 이동으로 인해 배터리 모드를 사용하거나 곧바로 배터리 모드를 이용하려고 할 때 전원이 꺼져 사용을 방해하여 사용 오류를 일으킬 수 있다.

'링겔대 불안정'은 링겔대에 의약품 주입펌프를 연결 했을 때 외부 힘으로 링겔대가 넘어가는 것을 말한다. 의약품 주입펌프가 장착된 링겔대는 환자 이동 혹은 의료기기 이동, 의료진의 이동으로 인해 링겔대에 힘이 가해져 의약품 주입펌프와 연결된 수액 세트가 빠지는 등의 사용 방해를 일으킬 수 있는 요인이다.

이러한 4가지 요인은 의약품 주입펌프 사용 단계 중 언제 적용되어 사용 오류를 유발하는지에 따라 '조작 요인'과 '외부 요인'으로 나누었다.

'조작 요인'은 의료기기 설계와 관련된 요인으로 의약품 주입펌프를 사용할 때 사용자에게 혼란을 주는 요인이며, '외부 요인'은 의료기기 사용 중 사용을 방해하는 요인으로, 기기를 직접 조작하는 상황이 아닌 투약 중인 상황에서 외부의 이유로 기기 사용에 방해를 받는 요인이다.

앞서 도출된 4가지 요인 중 '기기 및 조작 방법'과 '주입 방향'은 '조작 요인'에 해당하고 '배터리 불량'과 '링겔대 불안정'은 '외부 요인'에 해당한다.

4. 결론

본 연구는 병원 환경이라는 특수한 환경 아래에서 실제 사용자들이 느끼는 불편함과 보고된 사건들을 통해 의약품 주입펌프 사용 시 영향을 줄 수 있는 요인들을 탐색 및 도출하고 요인의 성격에 따라 '조작 요인'과 '외부 요인'으로 분류하였다.

의약품 주입펌프 사용에 영향을 주는 요인을 식별하고 관리하는 것은 오류 가능성을 낮춰 심각한 결과를 예방할 수 있고 더 나아가 환자안전을 보장할 수 있다. 향후에는 본 요인들을 모두 정량적 나타낼 수 있는 지표를 개발하여 임상 환경에 대한 정량적인 평가를 할 수 있도록 추후 연구를 진행할 예정이다.

5. 참고 문헌

[1] KISTI, KISTI 마켓리포트 2017-07

[2] FDA, Infusion Pumps, https://www.fda.gov/medical-devices/general-hospital-devices-and-supplies/infusion-pumps

[3] Husch M, Sullivan C, Rooney D, et alInsights from the sharp end of intravenous medication errors: implications for infusion pump technologyBMJ Quality & Safety 2005;14:80-86.

[4] https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/infusion-pumps-accessories-market-90374506.html

[5] Johns Hopkins Medicine, Final Comprehensive Report, Improving Safety of Medicine Infusion Pump Through simulation and Applying Systems Engineering Principles and Best Practices

[6] https://www.kops.or.kr/portal/aam/atent/atentAlarmCntrmsrDetail.do

[7] 식품의약품안전처, 안전성정보 https://udiportal.mfds.go.kr/brd/view/MNU10041?pageNum=1&ntceSn=1907

[8] 환자안전시스템, 의약품 주입펌프 사례분석 TF 결과보고서

[9] FDA, Example of Reported Infusion Pump Problems, https://www.fda.gov/medical-devices/infusion-pumps/examples-reported-infusion-pump-problems

작업 분석과 PCA 분석

사용 시나리오

세부작업		PCA 분석		가능한 사용 오류
2	제품에 고장, 손상이 없는지 확인한다.	P	제품을 확인한다.	제품을 확인하지 않는다.
		C	제품의 고장과 손상 여부를 확인한다.	제품의 고장 및 손상 여부를 모른다.
		A	고장과 손상이 없는 제품을 사용한다.	고장 및 소산이 있는 제품을 사용한다.
8	수액 라인을 오른쪽에서 왼쪽으로 넣는다.	P	수액 라인 꽂는 곳을 확인한다.	수액 라인 꽂는 곳을 모른닫.
		C	수액 라인 꽂는 방향을 안다.	수액 라인 꽂는 방향을 모른ㄷ다.
		A	수액 라인을 올바르게 꽂는다.	수액 라인을 반대로 꽂는다. 수액 라인을 꽂지 못한다.
15	화살표 버튼을 눌러 주입을 설정한다.	P	주입률을 안다.	주입률을 모른다.
		C	주입률 입력하는 방법을 안다.	주입률 입력하는 방법을 모른다.
		A	주입률을 설정한다.	주입률을 설정하지 못한다.

전문가 인터뷰

P01	펌프 전원을 켜고 끌 때 소수점이 제거되는 경우가 있음
P02	의약품 주입펌프의 알람 소리가 다른 의료기기 소리보다 작음
P03	기기 종류마다지원하는 소수점 자리수가 달라 특정 제품이 부족할 때가 있음
P04	여러 개의 수액을 교체하다 보니 펌프와 수액이 헷갈리는 경우가 있음 이동을 위해 전원 선을 뽑으면 배터리가 가득 차 있어도 기기가 꺼지는 경우가 있음

식품의약품안전처

안전성 서한 및 부작용 정보

1	과다주입
2	경보장치오류
3	배터리 오류
4	기기가 작동하지 않음

환자안전보고시스템

의약품 주입펌프 사례분석 TF 결과보고서

1	다양한 기기
2	기관 내 다양한 기종 사용으로 인한 혼동
3	기기 조작 및 사용 어려움
4	사용 가능한 기기 부족
5	투약 처방 오류
6	수액 준비 오류
7	연결 오류
8	배터리 오류

FDA

Example of Reported Infusion Pumps Problems

1	Software problems
2	Alarm errors
3	Inadquate user interfacee design ("human factors" issues)
4	Battery failures
5	Fire, sparks, charring, or shocks

표 1 의약품 주입펌프 작업분석과 PCA분석, 전문가 인터뷰, 이상사례 조사

P-246

신뢰성 향상을 위한 사용적합성 형성평가 계획서·보고서의 재구조화 및 템플릿 개발

김승희, 노소연, 이가영, 김영모

건양대학교 의공학부[1]

Restructuring and template development of usability formative assessment plans and reports to improve reliability

[1*]Seung-hie Kim, [1*]So-Yeon Noh, [1*]Ga-Young Lee, [1*]Young-mo Kim

[1]School of Biomedical Engineering, Konyang University, Korea

*ksh99110@naver.com, *nsy4094@naver.com, *gy090733@naver.com, *ymkim@konyang.ac.kr

Abstract

The Center for Usability conducts usability assessments to develop safe and effective medical devices. Dangerous situations occur due to various hazards derived from errors in use. To develop reliable medical devices, it is necessary to analyze the underlying causes of risks related to usability to reduce the risks. The formative assessment plans and report forms used by test centers vary from organization to organization. We have reorganized them and developed a standardized template, which can help ensure that formative assessment plans and reports are written consistently.

1. 연구 배경

사용적합성(Usability)이란 의도된 사용 환경에서 의료기기의 사용을 용이하게 함으로써 유효성, 효율성 및 사용자 만족도를 달성하는 사용자 인터페이스의 특징이다. 사용적합한 의료기기를 설계하기 위해서는 인간의 행동, 능력, 한계 및 기타 특성에 관한 지식을 의료기기 설계에 적용하는 것을 의미하는 사용적합성 엔지니어링(Usability Engineering)을 수행해야 한다. 의료기기 GMP 에서 요구하고 있고 전기 의료기기 표준에서도 요구하고 있는 사용적합성은 국제기준인 IEC 62366-1 또는 이와 동등 이상의 규격을 기반으로 수행할 수 있다.

IEC 62366-1:2020[1] 에 따르면, 의료실무에서는 환자의 관찰 및 치료를 위해 의료기기의 활용도가 점차 높아지고 있다고 한다. 그러나 사용적합성 엔지니어링 프로세스를 적용하지 않은 의료기기로 인한 사용 오류도 증가하고 있다. 이는 의료기기의 치명적인 위험을 발생시킬 수 있으므로 사용적합성 엔지니어링 프로세스를 적용해야만 한다. 따라서 위험을 평가하고 완화하는 사용적합성 엔지니어링 프로세스의 결과로 사용적합성 엔지니어링 파일이 도출된다.

사용적합성 엔지니어링 파일에는 사용사양서, 사용자 인터페이스, 사용오류, 사용 시나리오, 사용적합성 평가 계획서 및 보고서, 안전이 포함되어 있다. 이 중 사용적합성 평가는 의료기기에 대한 사용자의 정확한 사용을 유도하고 사용오류 및 위험요소를 찾아내어 의료기기 안전성을 향상시키기 위한 활동이다. 이는 형성평가와 총괄평가로 나뉘어지고 의료기기 사용적합성 평가 센터에서 진행된다.

사용적합성 형성평가는 사용자 인터페이스 설계의 강점, 약점 및 예상치 못한 사용오류를 알아보기 위해 의도적으로 수행한 사용자 인터페이스 평가로 설계 및 개발 프로세스 전반에 걸쳐, 총괄평가 이전에 반복적으로 수행되며 수행된다. 따라서 형성평가가 자주 진행될수록 사용오류를 시정할 수 있기 때문에 의료기기의 신뢰성이 향상되고, 총괄평가의 객관적인 근거가 되므로 총괄평가 보고서를 작성하는데 많은 도움이 된다.

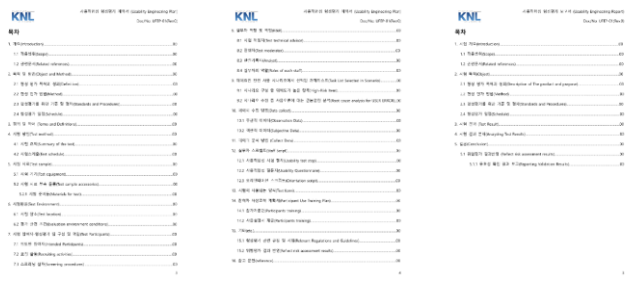
과거 사용적합성은 적용을 권장하는 의료기기 표준이었으나, 2021 년 01 월 01 일부터 사용적합성 평가가 GMP 인증 중 하나로 법제화되었다. 따라서 우리나라 대부분의 제조업체들은 사용적합성 시험을 진행하는 중이다. 신뢰성 있는 의료기기를 개발하기 위해서는 한 번 이상의 형성평가를 진행을 권장하지만, 현실적으로 형성평가-총괄평가 1 회 또는 총괄평가 1 회로만 평가를 종료하고 있는 상황이다. 형성평가를 여러 번 진행할 수 없다면 1 회의 형성평가로도 많은 정보를 제공할 수 있도록 해야 한다. 그러기 위해서는 계획서 및 보고서가 구체적으로 작성되어야 한다. 그러나 사용적합성 테스트 센터에서 사용하는 형성평가 계획서 및 보고서는 기관별로 차이가 있다. 하여 각 기관별로 차이가 있는 양식을 재구조화하고, 식약처 제공의 '의료기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인'[2] 중 형성평가 계획서 및 보고서 내용을 참고해 정형화된 템플릿을 제작하였다.

이 템플릿은 제조회사에서 사용적합성 센터에 평가를 맡기기 전, 형성평가의 내용과 방법을 사전에 검증하고 기기의 재확인을 할 수 있도록 한다. 이를 통해 제조회사는 형성평가 진행 시 필요한 비용을 절감할 수 있다. 이러한 제조회사에서 제출한 자료들을 받은 사용적합성 센터에서는 형성평가 자료를 보다 정확히 분석하고 기기를 평가할 수 있다.

즉, 제조회사와 사용적합성 센터 모두 형성평가의 효율성을 높이는 것을 목적으로 하여 이에 도움을 주고자 한다.

2. 연구 방법

의료기기 제조업체 또는 사용적합성 센터에서 개발단계 중에 사용적합성 형성평가를 시행하게 된다. 이 때 사용적합성 형성평가 계획을 문서화한 사용적합성 형성평가 계획서와 계획을 수행한 결과를 담은 사용적합성 형성평가 보고서를 도출한다. 의료기기의 신뢰성 향상을 위해서 사용적합성 형성평가 계획서와 보고서가 정확하고 상세하도록 형성평가 계획서와 보고서 목차를 재구조화 했고, 사용적합성 형성평가 계획서 및 보고서 작성 툴을 통해 사용적합성 규격인



[그림 1] 재구조화된 사용적합성 형성평가 계획서 및 보고서 템플릿

IEC 62366-1:2020[1]과 FDA의 Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices[3]등을 참고하여 자체 제작한 템플릿을 제공한다.

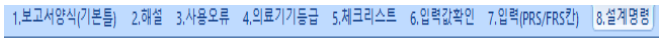
식약처 출처의 의료기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인(민원인안내서)[2]과 IEC 62366-1:2020[1]을 참고하여 사용적합성 형성평가 계획서 및 보고서의 목차를 위 [그림 1]과 같이 수립하였다.

템플릿 목차 1장부터 3장은 IEC 62366-1:2020[1]과 맞추어 개요, 목적 및 방법, 정의 및 용어를 작성하였다.

식약처 출처의 의료기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인(민원인안내서)를 기반으로 사용적합성 형성평가 계획서 템플릿 4장부터 16장을 수립하였다. 특히 사용적합성 형성평가 시험과 관련된 내용을 담고 있는 4장부터 14장에 따른 절을 세분화하였다. 이는 이후 시행되는 총괄평가의 신뢰성 있는 근거가 될 수 있고 사용적합성 형성평가에 대해 잘 모르는 제조업체들에게 도움을 줄 수 있다.

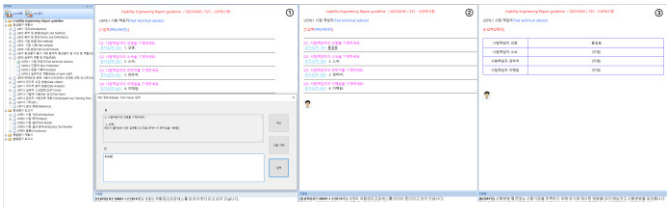
식약처 출처의 의료기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인(민원인안내서)[2]를 기반으로 사용적합성 형성평가 보고서 템플릿 4장부터 5장을 수립하였다. 특히 사용적합성 형성평가 시험 결과에 대한 내용을 담고 있는 3장부터 5장에 따른 절을 세분화하였다. 4장 시험결과 분석을 통해 사용오류 따른 위해요인을 식별하고 심각도과 발생가능성의 곱으로 위험 산정을 한다. 이를 5장 결론의 하위 목차에 해당하는 5.1절에 위험평가 결과를 반영한다. 유효성 확인 결과 보고를 작성하는 5.1.1절에는 산정된 위험 점수에 따른 유효성 확인을 도모한다. 이를 통해 총괄평가 시 허용할 수 없는 위험이 발생하지 않게끔 도움을 준다.

제작한 템플릿을 문서화할 수 있는 작성 툴은 다음과 같다.

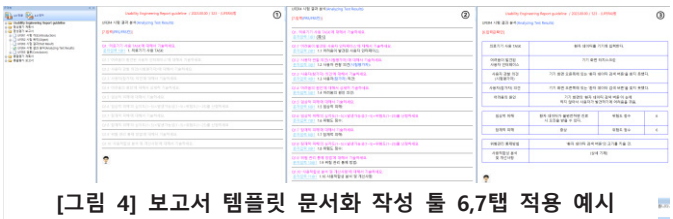


[그림 2] 템플릿 문서화 작성 툴 하단 탭

위 [그림 2]와 같이 1. 보고서 양식(기본 틀) 탭에서는 작성 툴사용자에게 제공되는 템플릿의 견본을 제시한다. 2. 해설 탭에서는 사용자에게 작성 툴에 대한 가이드라인 해석을 제공한다. 3. 사용 오류 탭에서는 발생할 수 있는 실수, 건망증, 착오에 관련된 사용 오류 예시를 제공한다. 4. 의료기기 등급 탭에서는 해당 절에 관련한 1등급부터 4등급 의료기기의 사용적합성 형성평가 예시와 차이점을 제공한다. 5. 체크리스트 탭에서 7. 입력(PRS/FRS 칸)에 있는 질문 중 답이 작성되지 않은 질문이 있다면 체크리스트 표에 작성되어 있지 않음을 표시한다. 6. 입력 값 확인 탭에서는 7. 입력(PRS/FRS 칸)에서 작성한 답을 확인하고 해당 절의 템플릿에 적용되도록 한다. 7. 입력(PRS/FRS 칸)에는 해당 절에 필수적으로 들아가야 할 내용에 대한 질문을 하여 그에 따른 답을 사용자가 작성한다.



[그림 3] 계획서 템플릿 문서화 작성 툴 6,7탭 적용 예시



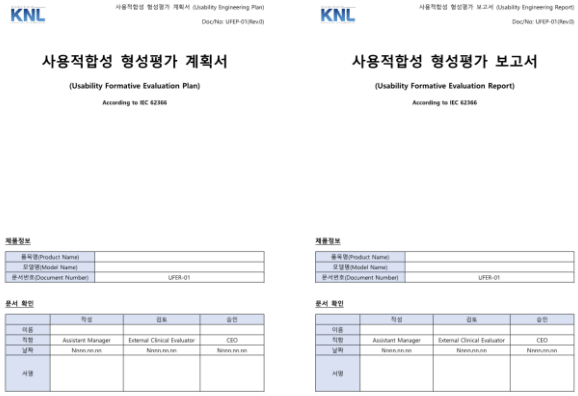
[그림 4] 보고서 템플릿 문서화 작성 툴 6,7탭 적용 예시

예시로 위 [그림 3]와 같이 사용적합성 형성 평가 계획서 8장 실무자 역할 및 책임(R&R)에 템플릿에 문서화하기 위한 내용을 작성할 수 있다.

다음 [그림 4]와 같이 사용적합성 형성평가 보고서 사용적합성 형성평가 시험에 대한 결과를 담은 4장 시험결과 분석란에 식약처 출처의 의료기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인(민원인안내서)[2]와 FDA의 Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices[3]을 기반으로 시험결과 분석 표를 보다 쉽고, 체계적으로 재구조화하였다.

따라서 이 작성 툴의 사용자는 이미 작성되어진 질문에 해당 답변을 입력하여 내용을 작성할 수 있게 된다. 이는 사용자가 구성 틀을 처음부터 직접 만들 때 생길 수 있는 사용오류에 대한 위험을 줄일 수 있고, 형성평가 계획서 및 보고서의 신뢰도와 정확도가 향상되도록 도울 수 있다.

3. 연구 결과



[그림 5] 사용적합성 형성평가 계획서 및 보고서 표지

연구 방법에서 설명한 사용적합성 형성평가의 계획서와 보고서를 템플릿 문서화 작성 툴로 작성할 수 있다.

식약처에서 제공하는 사용적합성 가이드라인 양식은 시험평가자가 직접 문서화하여 입력하는 형태이기에 시간 소요가 길고, 예시로 작성된 가이드라인이기에 예시 외의 기기인 경우 내용적 착오가 발생할 수 있다. 그러나 템플릿 문서화 작성 툴은 작성되어져 있는 질문에 대해서 문답을 작성하도록 하여, 시험평가자의 시간 절약 및 최적화를 이룰 수 있도록 돕는다.

또한 템플릿 문서화 작성 툴에서 제공하는 질문들은 세부화와 재구조화 작업을 통해 만들어졌으며, 이는 시험평가자와 기기 설계자 모두가 기기의 사용적합성을 재분석할 수 있는 기회가 될 수 있고 이후에 총괄평가 진행 시 강력한 뒷받침이 되어주는 근거로 이용할 수 있도록 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 범부처전주기 의료기기 연구개발 사업 과제의 지원을 받아 수행하였다. (RS-2020-KD000309)

5. 참고 문헌

[1] IEC 62366-1:2020 의료기기 사용적합성 엔지니어링의 적용

[2] (식약처) 의료기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인(민원인안내서)

[3] (FDA)Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

P-247

의료기기 사용적합성 평가 Task 도출을 위한 Advanced-PCA Analysis 기법 연구

김채원[1], 홍유경[1], 김선태[1,2,3], 이동혁[1,2,3]

[1]가천대학교 융합의과학과, [2]가천대학교 의과대학, [3]가천대 길병원 의료기기융합센터

A Study on the Advanced-PCA Analysis to derive the Tasks of Medical Device Usability Test

C. W. Kim[1], Y. K. Hong[1], S. T. Kim[1,2,3], D. H. Lee[1,2,3]

[1]Department of Health Sciences and Technology, GAIHST, Gachon University, Incheon 21999, Korea

[2]College of Medicine, Gachon University, [3]Gachon University Gil Medical Center

*dhmay518@gc.gachon.ac.kr

Abstract

Based on 'PCA Analysis', one of the methods of analyzing the tasks of the medical device usability test, we propose a variable that can calculate the importance of the tasks. The 'PCA Usability Level' is defined as the sum of the variables derived using the summing method. The importance of the tasks can be calculated by classifying the 'PCA Usability Level' into 3 grades. After comparing the number of tasks in the 'hazardous-related use scenario' of the usability test conducted by Gachon University Gil Medical Center with the number of tasks using 'Advanced-PCA Analysis', we select which tasks require usability engineering activities. Using this method, it is possible to derive the user tasks required for usability test quantitively rather than heuristic methods.

1. 연구 배경

의료기기의 사용자 인터페이스 특성을 분석하는 방법 중 하나인 PCA 분석은 의료기기 사용에 대한 작업(Task)을 인지(Perception), 인식(Cognition), 행동(Action) 3가지 요소로 분류 및 분석하여 사용자와 의료기기의 인터페이스 간 상호작용을 식별하고 사용자 기능을 특성화한다.[1]

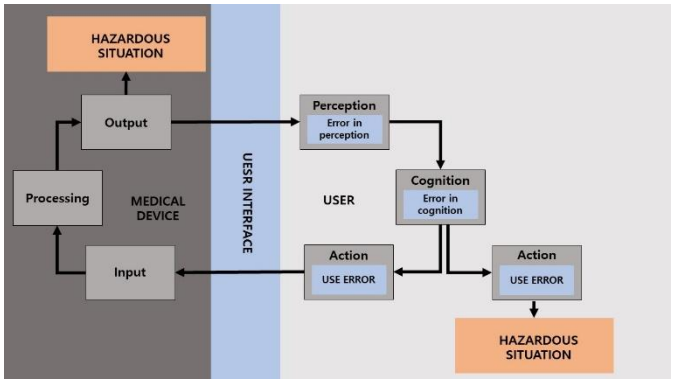


그림 1. 사용자와 의료기기 간 상호작용 모델

PCA 분석 기법은 평가 환경에 구애를 받지 않고 별도의 참여자를 모집하지 않고도 수행하여 잠재적인 사용 오류를 발견할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 현재의 PCA 분석 기법은 발생할 수 있는 사용 오류 및 알려져 있거나 예측 가능한 위해상황 정도만 파악할 수 있다.

FDA에서는 잘못 수행되거나 전혀 수행되지 않은 경우 환자나 사용자에게 심각한 손상을 입히거나 초래할 수 있는 사용자 작업(Critical Task)을 따로 분류하고 사용적합성 유효성 테스트를 수행하기 전 일부 인식되지 않은 잠재적 사용 오류가 있을 수 있으므로 테스트 수행 이전에 예상하지 못한 사용 오류의 조사를 포함하도록 한다.[2]

현재의 PCA 분석 기법은 Task와 그에 따른 사용 오류를 정성적으로 분석할 수 있을 뿐 그 Task가 Critical Task인지 따로 분류할 수 있는 기능은 없기 때문에 제조사가 사용적합성 테스트를 진행할 때 사용적합성 엔지니어링 활동을 반드시 수행해야 했음에도 불구하고 제조사의 편의에 맞추거나 시간적 또는 금전적인 문제로 누락될 수 있는 문제점이 있다.

2018년부터 2022년까지 FDA에서 사용적합성 관련 문제로 리콜한 사례는 매년 최소 1건 이상이 발생하였다.[3] 이처럼 사용적합성 엔지니어링을 제대로 하지 않은 의료기기가 시중에 판매되었다가 사용적합성 관련 문제가 발생해 리콜 가능성이 생길 수 있다.

2.연구 방법

PCA 분석 기법에 Task와 관련된 변수를 정의하고 각 변수에 대해 척도를 나눈다. Task와 관련되어 정의한 변수는 다음과 같다. 중요한 Task를 도출하기 위해 아래와 같은 변수를 무조건 활용해야 하는 것은 아니지만 이번 연구에서는 3가지의 변수를 정해서 분석했다.

1. A = Task의 수행 빈도 (3점 척도)
2. B = Task의 난이도 (2점 척도)
3. C = Task에 의해서 야기될 수 있는 위해 정도 (5점 척도)

Task의 사용 빈도는 Task가 일회성인지 반복성인지를 고려하여 다음과 같이 3점 척도로 설정한다.

표 1. Task 수행 빈도 점수

Score	Task 수행 빈도
3	의료기기를 사용할 때마다 해당 Task를 수행한다.
2	사용자의 판단 하에 필요할 때만 Task를 수행한다.
1	Task를 거의 수행하지 않는다.

Task의 난이도는 2점 척도로 설정한다.

표 2. Task 난이도 점수

Score	Task 난이도
2	사용 사양서에 의도한 사용자의 교육, 지식 수준에 부합해도 사용자에게 Task와 관련된 추가 교육을 받아야 수행할 수 있다.
1	사용 사양서에 의도한 교육, 지식 수준으로

	사용자가 바로 수행할 수 있거나 사용설명서 등의 라벨링을 활용하여 타인의 도움 없이 수행할 수 있다.

Task에 의해 야기될 수 있는 위해의 정도는 ISO/TR 24971:2020 Medical devices – Guidance on the application of ISO 14971에서 다루는 5*5 준정량적 매트릭스의 5개의 정성적 심각성 수준을 활용한다.[4]

표 3. Task에 의해 야기될 수 있는 위해 정도

Score	일반용어	위해 정도
5	비극적	환자의 사망
4	위독	영구적 손상 또는 치명적 상해를 초래
3	심각	전문적 의료시술이 필요한 상해 또는 손상을 초래
2	심각하지 않는	전문적 의료시술이 필요 없는 일시적인 상해 또는 손상을 초래
1	무시해도 좋음	불편 또는 일시적 곤란

하나의 Task에 대해 3가지 변수의 점수를 전부 합산한 것을 'PCA Usability Level'이라고 정의하고 다음과 같은 수식을 산출한다.

$$PCA\ Usability\ Level = A + B + C$$

PCA Usability Level 값에 따라 Red zone, Yellow zone, Green zone 3가지 등급으로 분류한다.

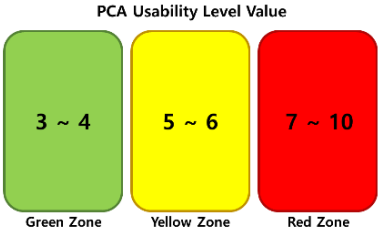


그림 2. PCA Usability Level Value에 따른 3등급 분류

PCA Usability Level를 기반으로 Task의 중요도를 정의하는 것을 'Advanced-PCA Analysis 기법'이라고 정한다.

PCA Usability Level 값이 Yellow zone, Red zone에 해당할 경우 사용적합성 엔지니어링 활동이 필요한 Task로 판단한다. Green zone에 해당하면 반드시 사용적합성 테스트를 진행할 필요는 없고 자문단 검토, 전문가 인터뷰 등을 통해 간단히 사용적합성 엔지니어링을 진행할 수 있는 것으로 판단한다.

2020년 6월부터 2023년 3월까지의 기간 동안 가천대 길병원 의료기기융합센터에서 실시한 사용적합성 평가 중에서 6건을 선정하고 각 평가의 위해요인-관련 사용 시나리오를 Advanced-PCA Analysis 기법을 활용하여 Task를 분석하고 중요도를 정의하여 사용적합성 엔지니어링이 필요한 중요한 사용자 Task가 무엇인지 빠르게 파악할 수 있는 방법을 제시하고자 한다.

3. 연구 결과

2023년 3월 기준으로 사용적합성 총괄평가가 종료된 건 중 6건을 선정하여 Advanced-PCA Analysis 기법을 활용했다.



그림 3. (좌)집속형초음파자극시스템 사용적합성 평가 사진, (우)전동식정형운동장치 사용적합성 평가 사진

표 4. 선정된 6건의 사용적합성 평가 품목

식약처 분류번호	품목명 (등급)
A35100.02	집속형초음파자극시스템 (3)
A26040.01	홀터심전계 (2)
A26110.02	개인용체내연속혈당측정시스템 (3)
A67020.02	전동식정형운동장치 (2)
B02020.20	폴리디옥사논봉합사 (4)
C20030.01	치과용임플란트고정체 (4)

기존 사용적합성 테스트의 위해요인-관련 사용 시나리오는 기술문서의 사용 방법을 기준으로 작성되었으며 각 Task의 중요도를 따로 분류한 건은 1건도 없었다.

사용설명서, 제품의 포장과 같은 라벨링을 확인하는 Task는 주로 Green zone으로 분류되었다. 사용적합성 총괄평가 이전에 형성평가 일환으로 전문가나 자문단에게 의견을 받고 사용자 인터페이스를 개선하는 활동도 사용적합성 엔지니어링에 포함된다. Advanced-PCA Analysis 기법을 활용해 Green zone에 분류되는 Task는 자문단 검토 또는 전문가 인터뷰 등의 간단한 방법을 사용하여 사용적합성 엔지니어링 활동을 수행하고, Yellow와 Red zone에 있는 Task만을 추린 위해요인-관련 사용 시나리오를 사용한다고 가정하였을 때 Task 수가 다음과 같이 변화한다.

표 5. 기존 사용적합성 테스트의 Task와 Advanced-PCA Analysis 기법을 활용한 Task 개수 비교표

품목명	기존 Task 수	Advanced-PCA Analysis Task 수	추가된 Task 수	제외된 Task 수
집속형초음파 자극시스템	20	15	0	5
홀터심전계	9	7	0	2
개인용체내 연속혈당 측정시스템	18	14	0	4
전동식정형 운동장치	21	11	0	10
폴리디옥사논 봉합사	25	10	0	15
치과용임플란트 고정체	5	6	2	1

Advanced-PCA Analysis 기법을 활용하여 Task를 분석하였을 때, Task가 Yellow zone 이상 등급으로 분류됨에도 Task를 위해요인-관련 사용 시나리오에 누락한 건은 4등급 의료기기 1건, 누락된 Task는 총 2개가

발견되었다.

기존의 사용적합성 테스트는 6건 중 2건을 제외하고는 테스트 통과 기준(사용적합성 목적)을 각 위해요인-관련 사용 시나리오의 총 Task 수를 고려하지 않고 모두 동일하게 설정하였다.

제조사의 판단 하에 Green zone에 해당하는 Task가 위해요인-관련 사용 시나리오에 포함해야 한다면 Advanced-PCA Analysis를 활용한 분류 등급에 따라 Task에 가중치를 부여해서 테스트 통과 기준을 설정할 수 있다.

의료기기 사용적합성 관련 최신 규정 IEC 62366-1:2015:AMD1:2020 Medical devices – Part 1: Application of usability engineering to medical devices에서는 예측되거나 알고 있는 사용 오류, 위해요인과 관련된 사용 시나리오를 고려하도록 한다. KS 규격이 IEC 60601-1, IEC 62366, FDA 가이던스 등 국제 규격을 부합하여 표준으로 제정하였으며 FDA, CE 또는 그 외 국가로 수출 가능성을 염두에 두면 국내 생산 의료기기도 해당 규정을 준수해야 할 필요가 있다.

Advanced-PCA Analysis 기법을 사용하여 Task를 분석하는 방법도 ISO 14971 규정의 의료기기 위험평가 기법을 응용해서 적용할 수 있었다. 따라서 Advanced-PCA Analysis 기법을 활용하면 보다 정량적으로 근거 있는 Task 분석 결과 및 위해요인-관련 사용 시나리오를 도출할 수 있다.

이번 연구에서는 의료기기마다 다를 수 있는 Task 변수 값을 통일하였고 그로 인해 오차가 발생할 수 있는 한계가 있다. 따라서 각 의료기기에 맞는 변수 값을 도출하는 추가 연구가 필요하다.

4.참고 문헌

[1] IEC 62366-1:2015/AMD1:2020 – Medical devices – Part 1: Application of usability engineering to medical devices – Amendment 1

[2] Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices, 2016

[3] “Medical Device Recalls”, http://fda.gov/

[4] ISO/TR 24971:2020 – Medical devices – Guidance on the application of ISO 14971



K-MEDI hub가 의료연구개발을 향해 큰 걸음을 내딛습니다.

발전과 혁신을 통해 미래를 선도하는
대한민국 의료산업의 허브
대구경북첨단의료산업진흥재단 K-MEDI hub가
함께 하겠습니다!

K MEDI hub
대구경북첨단의료산업진흥재단

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 | K MEDI hub

주 관 | K MEDI hub | exco

후 원 | 과학기술정보통신부 | 산업통상자원부 | 보건복지부 | 식품의약품안전처 | KHIDI 한국보건산업진흥원 | NIDS 한국의료기기안전정보원 | KMDIA 한국의료기기산업협회 | Kmdica 한국의료기기공업협동조합 | 한국제약바이오협회

대한민국 의료특별시 메디시티대구 www.mediexpo.co.kr

제17회 대한민국건강의료산업전
Medical & Healthcare EXPO KOREA 2023

2023 대구국제치과종합학술대회/기자재전시회
Daegu International Dental Exhibition & Scientific Congress

Microsoft

비알프레임 AI&AA framework

S.Pin S.Pin Technology

Microsoft 기술과 함께 디지털혁신의 가속화

Microsoft Azure

- **Cloud Infra**
  VM, Web/DB, Serverless
  - RDB
  - CONTAINER SERVICE
  - Storage
  - NoSQL
- **AI & Machine Learning / Bigdata Analytics**
  - Azure OpenAI
  - GPU VM
  - Azure Databricks
  - Azure Machine Learning
- **Microsoft 365 / Power Platform**
  - Office
  - Teams (Premium)
  - Power Platform
  - M365 Copilot

Microsoft 365 Copilot

고객의 도메인을 이해하고 템플릿 제공을 통한 빠른 구축과
분석 Knowhow 제공으로 빠른 내재화를 통한 기본 품질 향상

역량



- ☑ 클라우드 진단/도입
- ☑ Managed Service
- ☑ M365(with Copilot)
- ☑ Azure OpneAI
- ☑ 빅데이터 / ML / AI
- ☑ 디지털 치료기기(DTx)
  - Industry Experience
  - Predictive Analytics
  - Big data

제공 영역

구성내역

- M365 + Azure 클라우드 서비스 (연구용, IoT / AI / Bigdata)
- 기기 연계 / 수집 솔루션 (BRMarker)
- 분석용 템플릿 제공 (시계열, 센서 / 영상)
- ＋
- 교육 및 기술 지원

Microsoft 기반

Contact Point

(주)비알프레임

담당자 강희재 전무
Tel 02-6285-0503
E-mail admin@brframe.com

S.pin Technology

담당자 박기민 부장
Tel 010-3400-5922
E-mail Victor.park@spkcorp.co.kr

동국대학교

미래 헬스케어 산업의 혁신을 리딩하는 인재양성의 요람



- **장학금 지급**
  (※ 각 학과별 지원 사항이 상이하므로, 자세한 내용은 홈페이지 참조 바람)
- **인턴십 운영**
  (채용 조건형 인턴십 도입)
- **기업수요형 산학 협력 프로젝트 운영**

1 바이오헬스 의료기기규제 과학과

식품의약품안전처

첨단·융복합 의료기기의 안전성·유효성 평가 분야 규제과학 특화교육 과정

※ 바이오헬스의료기기규제과학과는 "의료기기규제과학과"의 새로운 명칭으로 2023년 9월부터 사용되는 명칭입니다.

2 의료기기 산업학과

KHIDI 한국보건산업진흥원

의료기기 품질관리 및 인허가 분야를 포함한 의료기기 산업 분야 전문 교육 과정

3 의료기기 혁신경영 MBA

AACSB ACCREDITED

기업 경영 필수 교육 과정 및 의료기기 사업화 특성화 교육 과정

모집 안내

바이오헬스의료기기규제과학과

- 지원 자격 : 학사학위 취득자 또는 예정자 (모든 전공 연계 지원 가능)
  ※ 바이오헬스의료기기규제과학과의 경우, 이학/공학 계열 및 의공학과 졸업/졸업예정자 우대
- 모집 일정

전 형	일 정
일반전형	원서접수 : 23.05.09(화) ~ 23.05.18(목)
특별전형	학과장 추천서 : 23.06.26(월) ~ 23.07.10(월)
	원서접수 : 23.07.03(월) ~ 23.07.11(화)

의료기기산업학과

- 지원 자격 : 학사학위 취득자 또는 예정자 (모든 전공 연계 지원 가능)
  ※ 바이오헬스의료기기규제과학과의 경우, 이학/공학 계열 및 의공학과 졸업/졸업예정자 우대
- 모집 일정

전 형	일 정
일반전형	원서접수 : 23.05.09(화) ~ 23.06.02(금)
수시전형	원서접수 : 23.06.19(월) ~ 23.07.14(금)

의료기기혁신경영MBA

- 지원 자격 : 4년제 대학 졸업 또는 그에 준하는 자격을 갖춘 자
- 모집 일정

전 형	일 정
일반전형	원서접수 : 23.05.09(화) ~ 23.06.02(금)
수시전형	원서접수 : 23.06.19(월) ~ 23.07.14(금)

문의처

바이오헬스의료기기규제과학과
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 : 02-2260-8882
E-Mail : medmba@dongguk.edu

DRGEM
Your Best Healthcare
[주]디알젬

KOSDAQ
코스닥상장법인

Auto Positioning System

전자동 엑스레이 촬영장비

촬영 부위에 따라 빠르고 정확하게 전자동으로 촬영조건이 세팅되는
최고급 사양을 갖춘 디지털 진단용 엑스레이 촬영장비입니다.



CE 2460

본사/연구소 경기도 광명시 하안로 60 광명테크노파크 E동 7층/13층
부산지사 부산광역시 해운대구 양운로 88, 쌍용플래티넘트윈 102동 1715호
구미공장 경상북도 구미시 산호대로 116-59

장비구입문의 070-8890-2378
홈페이지 http://www.drgem.co.kr

유럽&미국 수출 1위! 세계에서 인정받는 K-임플란트

메가젠임플란트

MEGA'GEN IMPLANT



특허

세계 유일 칼슘표면 처리기술

뼈를 만드는 칼슘을 임플란트 표면에 결합해 빠른 치유 가능!

특허

칼날 같은 나사선 디자인

뼈에 무리를 주지 않고 보다 단단하게 고정!

수상

클린 임플란트 품질 대상

산 잔여물이 없는 깨끗한 임플란트 인증!
전 세계 임플란트 중 인증 받은 제품이 많지 않으며
국내에서는 메가젠이 유일!

200% 더 강한

오래 사용할 수 있는 200% 더 강한 강도

딱딱하고 질긴 음식을 즐기는 한국인의 식습관에 특화된
강한 강도로 더 오래 사용!

높은 성공률

시니어 환자분께도 높은 성공률

어르신 등 뼈 상태가 좋지 않은 경우에도 높은 식립 성공률!

MEGA'GEN For Lifetime Smiles

T. 1544-2285
www.megagen.co.kr

PHILIPS

Ultrasound



NEW

EPIQ Elite

Elevated performance with next-generation ultrasound

PHILIPS | SD medical 에스디메디칼

Mcube

Save Effort
Save Time.



BioCon-1100

CUBEscan™ Bladder Scanner for efficient care.



BioCon-1100



BioCon-700



BioCon-900S



BioCon-900

Mcube
Mcube Technology Co., Ltd.

서울특별시 강서구 마곡중앙12로 39 (마곡동)
전화: 02-3421-7780
웹사이트: www.mcubetech.co.kr 이메일: mcube@mcubetech.co.kr

강원 지역혁신플랫폼
Gangwon Regional Innovation Platform

연세대학교 미래캠퍼스
디지털헬스케어사업단
YONSEI UNIVERSITY DIGITAL HEALTHCARE CENTER

강원지역혁신플랫폼(RIS)

디지털헬스케어 지원사업



*디지털헬스케어란?
"질병의 진단·치료 및 예방·관리를 목적으로 웨어러블기기, 생체정보 측정기기 등ICT 기술을 활용하여 제공하는 건강관리 서비스"

▶사업목표 : 지역밀착 디지털헬스케어 융합 인재 양성
▶추진전략 : 전공역량 강화 및 현장 맞춤형 인재 양성 - 연구/기술혁신을 통한 글로벌 선도 - 기업 지원을 통한 지역 경제산업 활성화 - 창업 생태계 구축
▶사업기간 : 2022.5 ~ 2027.2(5년)
▶사 업 비 : 400억 원
▶세부분야: 의료기기SW, 스마트 원격 의료서비스, 스마트 의료디바이스, 디지털치료제

창업지원	**비전공자** 지원 가능! **혁신인재지원금** 지급, **해외탐방, 공기업 및 AWS 연계** 등
비교과 프로그램	**비전공자** 지원 가능! **학습역량강화/진로·심리 상담/취업역량강화** 프로그램 운영
플래그십파크& 협업놀이터	학교 내에서 다양한 **IoT 기반 의료기기 체험제공**과 **빅데이터 활용 권한** 부여 · 플래그십파크: 의료데이터 획득, 가공 등을 위한 디지털 의료기기 혁신 공간 · 협업놀이터: 디지털헬스케어 디바이스 및 서비스 개발을 위한 개방형 공간
혁신인재지원금	RIS 프로그램 참여학생들의 **학습 여건 보장**과 **혁신역량 강화**를 위해 지급 · 대상 : 대학(원) 재학생 및 졸업생(졸업 후 2년 이내) · 지원 금액 및 대상은 프로그램별로 상이


창업상담


교육제공


취업연계


지원금 지급

Ch 디지털헬스케어사업단

공식 인스타그램 @yonsei_risdh 팔로우
YONSEI_RISDH

중심 대학: 연세대학교 YONSEI MIRAE CAMPUS

참여 대학: 가톨릭관동대학교 · 강릉영동대학교 · 강릉원주대학교 · 강원대학교 · 경동대학교 · 상지대학교 · 송호대학교 · 춘천교육대학교 · 한라대학교 · 한림대학교 · 한림성심대학교

문의: 기업지원팀 033-760-5281
기획운영팀 033-760-5286
인재양성팀 033-760-5296

오시는 길:
26493 강원도 원주시 연세대길 1, 산학관 505호



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

디지털헬스케어 생태계 구축사업

wmit (재)원주의료기기테크노밸리

지원문의 | (재)원주의료기기테크노밸리 디지털의료융합팀 T 033-760-6120 E pooh0233@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

INSUNG
INSUNG MEDICAL CO., LTD.

Since its established in 1993, it has specialized in medical device field with huge career that aims to enter the future business, medical and biotechnology.

Health Care & Technology for Human

Since its establishment in 1993, Insung Medical Co., Ltd. has been developing and manufacturing products with value for excellent quality and innovative technology.

We have been constantly researching and developing innovative medical devices with quality and safety in Korea, and have been at the forefront of localization of medical devices.

Insung Medical's goal is to provide the best medical solutions to mankind not only in Korea but also around the world based on high technology.

Insung Medical Co., Ltd. promises to become a model that grows into a global company that leads the global medical device market with its excellent technology, development capabilities, and thorough quality control.

Company History

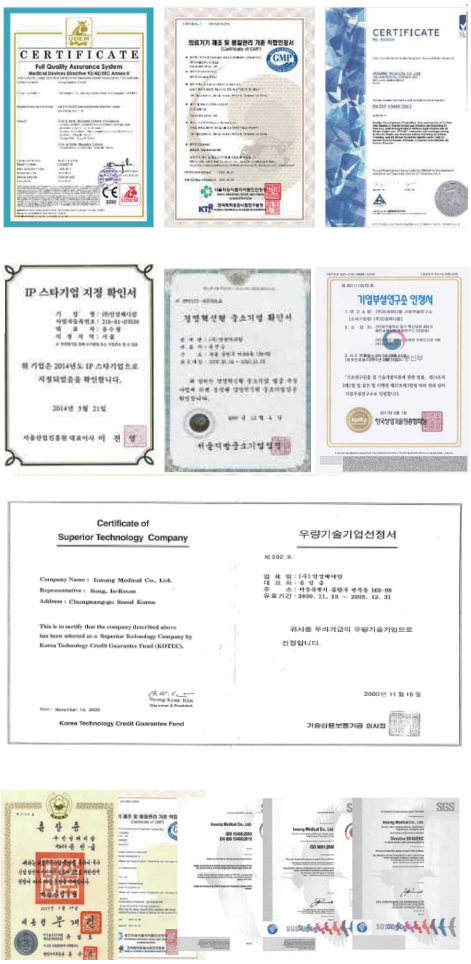
2022.05	Factory expansion and Manufacturing process expansion
2017.12	Silicon, PICC Manufacturing process expansion
2015.05	Moved the Main Factory from Yangpyeong-sito Wonju-si
2014.12	Certified as INNO-BIZ Corporation
2014.09	Acquired CE certification (CLASS III products)
2014.05	Certified as IP STAR Corporation
2013.08	New R7D center in Daegu-si
2013.04	HUMAN CATHETER 1FR development completed
2012.12	CEP inaugurated as Chairman of Korea Medical Devices Industry Association
2008.06	
2006.02	Acquired KGMP Certification
2004.11	Silicone Product Plant at Yangpyeong Factory
2003.11	Established Insung China(Joint Venture Factory)
2002.06	Exportation of PCA Honey Run
2000.12	Acquired CE certification (CLASS II-A products)
2000.10	Registered as an Outstanding Technology Company by Korea
2000.05	Technology Credit Guarantee Fund
1993.11	Established Yangpyeong Factory



Insung Medical Product



Certificates

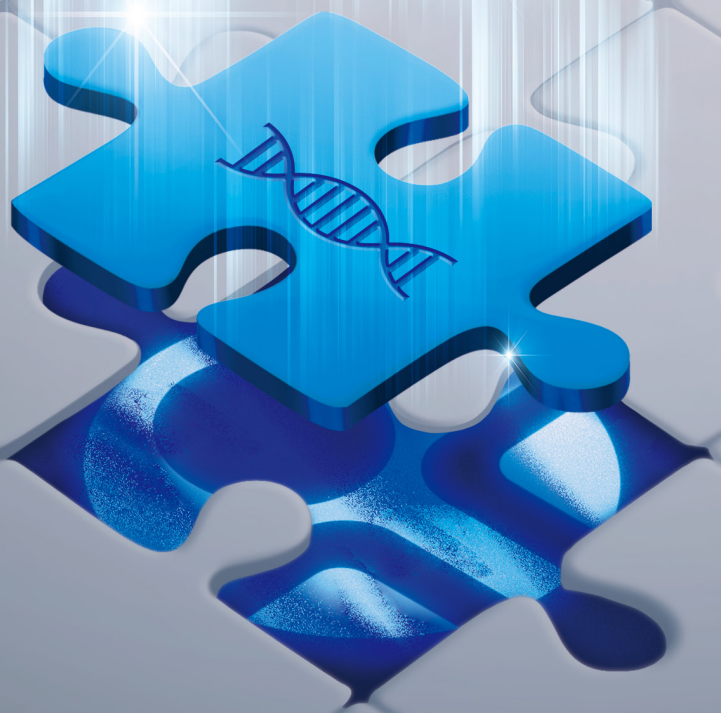


INSUNG MEDICAL Co., Ltd.
168, Gieopdosi-ro, Jijeong-myeon, Wonju-si, Gangwon-do, 26354, Republic of Korea
T. +82-33-812-3800 F. +82-33-812-3010 E. admin@insungmedical.co.kr W.www.insungmedical.co.kr

올소테크의 마지막 퍼즐
당신과 함께하겠습니다

트라우마 임플란트를 시작으로 바이오 의료기기
및 인체조직 제조 분야까지 늘 한걸음 앞서서 생각하는 기업

바로 올소테크입니다



ORTHOTECH

대구본사 | 대구광역시 동구 율암로 78
Tel 053-314-7016

서울지사 | 경기도 하남시 조정대로 150, 그린존 10층 1001호(아이테코)
Tel 070-5080-5669

휴먼R&D센터 | 대구광역시 동구 첨복로 100-4
Tel 053-314-7016 ~5

INFINITT
기초검사자동화 솔루션



Modality Interface

B/B Print Capture

SD/CF Memory Card

USB Port

RS-232C Serial Port

XML MFER

Video Signal

Tablet Device

HL7

INFINITT 기초검사자동화 솔루션이 필요한 병원 및 보건기관

- 간호 업무 자동화 및 감소가 필요한 병원 및 보건기관
- 진료 전 혈압, 신장체중, 체성분 등을 필수 측정해야 하는 병원 및 보건기관
- 진료 안내 및 홍보 등을 위한 영상 매체 장치가 필요한 병원 및 보건기관
- 접촉감염에 대한 방역이 필요한 병원 및 보건기관
- 비용 부담 및 설치 장소가 협소한 병원 및 보건기관

도입효과

업무자동화
OCS/EMR 연동 지원
간호 업무 감소 (결과지 수취/입력 업무)

데이터 신뢰성
환자 데이터 신뢰도 향상 · 휴먼에러방지

감염예방
비접촉식으로 환자 간 감염 예방
환자-의료진 간 접촉 및 감염 예방

환경오염 및 비용감소
소모품(종이/잉크) 결과지 미 출력

02 2194 1600 | sales@infinitt.com | www.infinitt.com

INFINITT Healthcare

교정,
잘 기다리셨습니다.

세라핀이 나올 때까지 —!



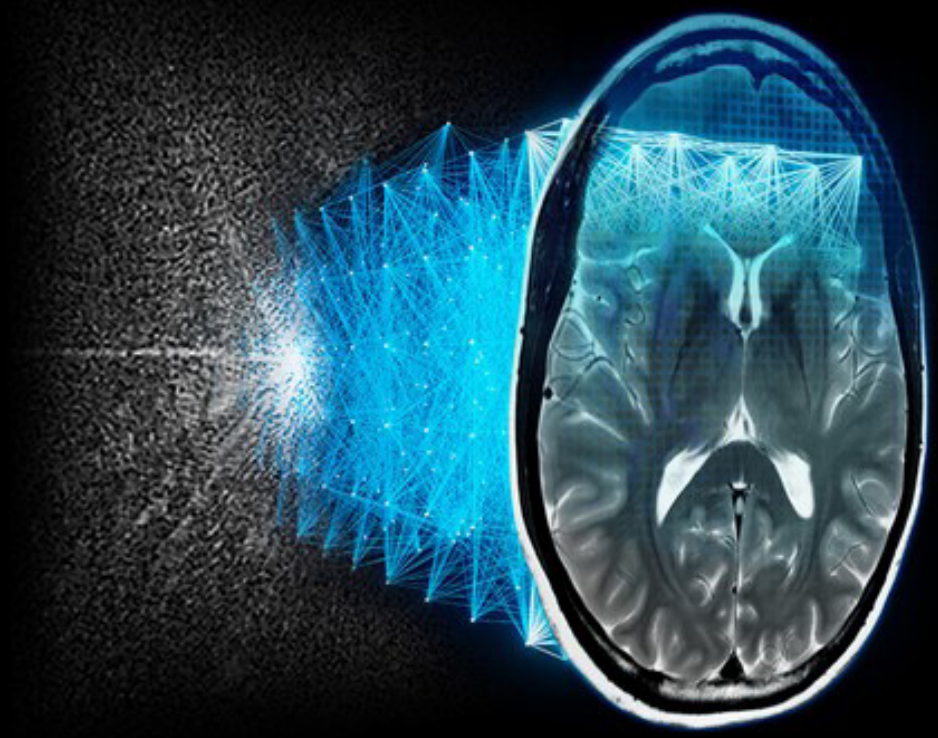
우리시대의
투명교정장치
SERAFIN 세라핀

이영웅
덴티스 전속모델

DENTIS

SERAFIN
광고영상

AIR™ Recon DL



A pioneering, deep-learning-based reconstruction software that will change the way you think about MR imaging

부스업체

- SNUH 서울대학교병원의생명연구원 혁신의료기술연구지원실 서울대학교병원
- BIOPAC® Systems Korea
- 3H Wellness Solutions 주식회사 쓰리에이치
- LAMEDITECH (주)라메디텍
- MMIL·R 혁신기술사업화 Innovative R&BD 주식회사 밀알
- 연세대학교 의과대학 YONSEI UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICINE | 융합의학과 디지털헬스케어전공
- 연세대학교 의과대학 YONSEI UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICINE | 의료기기산업학과 MEDICAL DEVICE ENGINEERING AND MANAGEMENT
- 4단계 BK21 정밀보건과학융합교육연구단 BK21 FOUR R&E Center for Precision Public Health
- 경북대학교 IACT 첨단정보통신융합산업기술원 Institute of Advanced Convergence Technology
- SAESHIN ㈜세신정밀
- ATM Inc Advanced Test & Measurement 에이티엠아이앤씨 (KEYSIGHT)
- brlab ㈜비알랩
- Dynamic spirit technology DYMSTEC (주)담스테크
- 연세대학교 미래캠퍼스 디지털헬스케어사업단 YONSEI UNIVERSITY DIGITAL HEALTHCARE CENTER | 강원 지역혁신플랫폼 Gangwon Regional Innovation Platform
- REMED Rehabilitation Medical Company ㈜리메드
- K-BIO HEALTH 오송첨단의료산업진흥재단 오송첨단의료산업진흥재단
- K-MEDI hub 대구경북첨단의료산업진흥재단 대구경북첨단의료산업진흥재단
- wmit (재)원주의료기기테크노밸리
- MINDHUB (주) 마인드허브
- MEDICON 메딕콘