

신경 재생 관찰을 위한 Implant Microelectrode Array System의 연구

이충근, 감세구, 장운호, 선우요셉¹, 김용호², 김용준², 이명호
 연세대학교 전기전자 공학과, ¹연세대학교 의공학과, ²연세대학교 기계공학과

A Study of Implant Microelectrode System for Regenerating Nerve Monitoring

C.K. Lee, S.G. Kang, Y.H. Jang, Joseph Sunoo¹, Y.H. Kim², Y.J. Kim², M.H. Lee
 Dept. of Electrical and Electronic Eng., ¹Dept. of Biomedical Eng., ²Dept. of Mechanical Eng., Yonsei University.

Abstract - 말초 신경계에서 손상된 신경은 그 손상된 정도에 따라 재생의 정도가 달라진다. 이러한 신경 재생의 정도를 확인할 수 있는 방법으로 초미세 전극 어레이 기술이 연구되고 있는데 이것은 전기신호경로(via hole)를 초미세 전극어레이를 제작하여, 손상된 신경의 근위부(proximal stump)와 원위부(distal stump) 사이에 직접 삽입하여 신경으로부터 재생되어온 신경 섬유들의 전기적 전도 신호를 측정 및 기록하는 것이다. 이는 신경 재생을 관찰하는 방법으로서 신경보철(neural prostheses)기술에 이용된다.

따라서, 본 논문에서는 손상된 신경의 재생을 관찰하기 위한 implantable microelectrode array system을 설계하고, 원 신호인 신경 전도 신호의 특성과 제작된 이식형 초미세전극(implantable microelectrode)의 특성을 고찰하며, 동물 실험을 통하여 그 성능을 검증하였다.

1. 서 론

말초 신경이 손상되어 절단되면, 손상된 신경의 근위부(proximal stump)에서 원위부(distal stump)까지 신경 섬유(nerve fiber)가 재생을 시작한다.

손상된 신경의 재생은 손상의 정도와 주위 환경에 따라 달라지는 데, 중추신경계와 달리 말초신경계의 경우, 신경위가 손상되지 않고 축삭(axon)의 일부가 절단된 경우 신경원은 축삭을 재생시키게 된다.

이러한 신경 재생을 확인하는 방법으로 전기신호경로(via hole)을 갖는 Microelectrode array를 손상된 신경의 Proximal stump와 Distal Stump 사이에 삽입하여 그 신경 신호를 측정 및 기록함으로써 신경 재생을 관찰하는 방법이 있다.

Microelectrode array를 삽입하는 방법은 신경이 electrode에 의해 손상 받을 수 있고 이식면을 둘러 싸고 있는 섬유에 의해서 활동성이 저하되는 등 문제점이 발생 할 소지가 있지만 electrode와 신경섬유(Nerve Fibers) 사이에 우수한 전기적, 물리적 적합성 때문에 장기간 안정된 입출력을 얻을 수 있고, Microelectrode array 내부의 hole의 직경을 조절함으로써 단일 또는 극소수의 신경섬유로부터 신호를 측정할 수 있으며 또한 같은 방법으로 많은 수의 채널을 얻을 수 있는 등 많은 장점을 가지고 있다[1-3].

Microelectrode array를 삽입하여 측정한다는 생각은 새로운 것이 아니다[4]. Beidler는 1967년에 유리로 둘러싸인 Disk를 사용하여 양의 형 신경의 섬유로부터 기록을 시도하였으며, Kovacs은 Frishkoff, Goldstein, Hambrecht에 의해 1965년과 1967년 사이에 비공식적으로 연구하고 있었다. 그러나 이 당시에는 공정상 기술적인 문제에 의하여 잘 발전하지는 못하였다[4].

그러나 반도체 제조 공정 기술상의 발전으로 인하여 1991년에 Akin과 Najafi에 의해서 미세 실리콘 일렉트로드가 만들어졌고, 1994년에 Bradly가 신경의 신호를 기록하는데 성공하였으며, 1997년에 Bradly가 장기간 신경 신호를 측정 및 기록하였다.[1] 최근에는 MEMS 기술의

발전으로 인하여, Microelectrode 집적도를 향상시킬 수 있으며, 전극간의 상대적 위치를 정확하고 재현성 있게 구현 가능하며, 전극에 간단한 전자회로를 집적할 수도 있으므로 좀 더 효과적인 신경신호 기록이 가능하게 되었다.

본 논문은 손상된 신경의 재생을 측정하기 위해 제작된 삽입형 초미세전극(Implantable Microelectrode)의 특성 실험과 그 검증을 위한 동물 실험 시에 생체계측 시스템의 구축을 위한 예비 연구이다.

2. 본 론

2.1 Neural Interface

Microelectrode를 이용한 신경재생 관찰을 위한 전체적인 인터페이스(Neural Interface)는 밑의 그림 1과 같다.

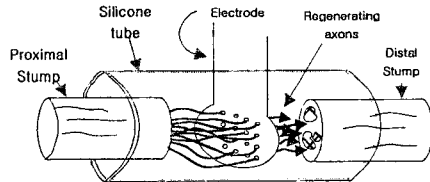


그림 1. Neural Interface 개략도

손상된 신경의 근위부(proximal stump)에서 원위부(distal stump)로 신경섬유가 재생되기 시작하며 이 때 microelectrode array의 전기 신호 통로(via hole)를 경유한다. 그리고 원활한 재생을 하기 위해서 근위부와 원위부를 고정하기 위하여 실리콘으로 제작된 튜브 모양의 신경도관 끼우게 되는 데, 몇 가지 장점을 가진다. 신경 재생을 방해하는 반흔조직의 침투를 막을 수 있다는 점이며 둘째로 올바른 방향으로 신경 섬유의 성장을 유도할 수 있으며 셋째로 신경 자체에서 분비되는 재생을 방해하는 물질은 외부로부터 차단된다는 것이다[8].

2.2 신경 신호의 전기적 특성

인간의 신경의 전위는 안정막 상태에서 약 -70~-80mV의 전위를 가지고 있으며, 활동전위가 일어나는 overshoot 역역은 약 30mV~50mV까지의 범위를 가지며, 약 100mV~130mV의 크기를 가지고 있다.

신경의 전도를 측정하기 위하여 Proximal Stump에 환동전위를 유발시키기 위하여 역치 이상의 자극을 준다. 이렇게 자극되어진 신경에서는 하나의 신경 섬유를 자극하는 것이 아니라 다수의 신경 다발을 자극시키게 된다. 특히 말초 신경은 중추 신경계와 말초에 있는 감각 수용기 사이, 또는 중추 신경계와 실행기 사이를 연결하는 조직으로, 운동신경 뿐만 아니라 감각신경도 같이 가지고 있다. 이러한 자극은 많은 신경 섬유의 활동전위를 발생시키며 복합활동전위를 발생시킨다[5].

이는 신경 섬유 하나하나 마다 다른 역치값과 다른 전도 속도를 가지고 있고[5], 섬유가 재생되면서 형태학상으로는 원뿔형으로 점차 크게 성장하며 Microelectrode의 hole의 크기에 따라 신경섬유가 하나 이상 들어가기 때문이다.

기존의 문헌에서 재생된 신경의 활동전위의 전도를 측정 한 신호의 특징은, Paolo Dario는 토끼의 궁둥신경에서 삽입 후 6~8개월 후에 8~3kHz대역의 bandpass 필터에서 약 $\pm 110\mu V$ 의 크기의 값을 얻었으며[2], Morten K. Haugland는 고양이의 다리에서 주마다 관찰하여 1kHz~10kHz 필터에서 평균 $\pm 10\mu V$ 의 크기와 [6], T.Akin은 재생된 축삭에서 나오는 전기신호를 $\pm 500\mu V$ 로 잡고 측정 시스템을 구현하였다[7].

기존의 문헌에서 나온 재생된 신경 신호의 크기가 일정하지 않은 것은, 실험 동물 및 손상 정도, 재생 기간 등이 틀리기 때문으로 보인다.

2.3 Microelectrode의 특성

Microelectrode array의 생체삽입을 위하여서는 생체·기하학적 적합성을 만족시켜야만 한다. 즉, 소자를 구성하는 모든 부분들이 생체내에서 독성물질을 배출 또는 항체반응등을 유발하지 않아야 하며, 삽입되는 신경 부위의 모양과의 유사한 형상이어야 하며 주변 기관에 손상을 주지 않아야 한다[9].

그림 2는 제작된 microelectrode array의 광학 사진이다. 총 8개의 채널과 하나의 reference를 지니며, 유연함을 잃지 않게 구성하였다.

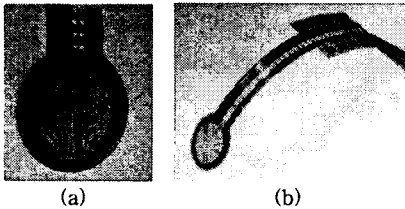


그림 2. 제작된 Microelectrode의 광학 사진
(a) Via Hole을 갖는 Sieve 부분
(b) Microelectrode 전체 모습

생체적합성을 만족하는 폴리이미드(P2611)를 가지고 기판을 완성하였으며, microelectrode array의 두께는 $15\mu m$, 전기신호경로(via hole)의 지름은 $50\mu m$ 로 완성하였다.

그림 3은 microelectrode array의 신호전달을 확인하기 위하여 sieve 부분에 자극을 주어서 터미널에서 그 결과를 확인한 것이다. 자극은 약 $400mV$ -p의 전압을 갖는 10kHz의 정현파를 주었다.

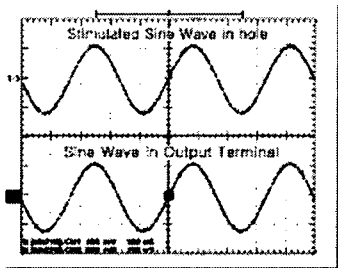


그림 3. Microelectrode의 in vitro 실험

2.4 동물 실험

신호전달을 in vitro 실험을 통해 확인했으며 이 소자를 좌골신경이 손상된 쥐(rat)에 이식하였다. 쥐가 microelectrode를 손상시키는 것을 방지하기 위해서

microelectrode를 쥐에게 완전 삽입하였다.

신경 재생의 속도와 그 임계점은 동물마다 틀리는데 실험적으로 규명된 임계손상 길이는 생쥐(mouse)의 경우 5mm, 쥐(rat)은 15mm 내외로 알려져 있다[9].

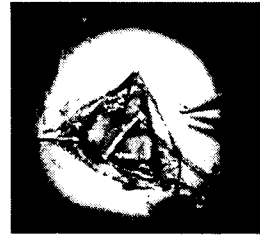


그림 4. 쥐(rat)에 microelectrode 이식

3. 결론 및 향후 과제

본 논문에서는 신경 재생 관찰을 위한 Microelectrode array를 제작하였고 in vitro 실험을 통해 신호전달 능력을 확인하였으며, 이 소자를 쥐의 좌골신경에 삽입하였다.

앞으로는 재생된 신경의 전기적인 신호를 계속하기 위한 System을 구성하여야 하는데, 앞에서 언급했다시피 신호는 대략 수십 μV 와 10kHz 범위까지의 주파수를 갖는다. 또한 그 출력값이 너무 작기 때문에 예리한 차단 특성을 갖는 필터 구현이 필요로 할 것으로 보인다.

이렇게 제작된 회로를 시간의 경과에 따른 손상된 신경의 재생 정도를 전기적인 신경신호 값을 통해 분석할 것이다.

감사의 글

본 논문은 보건복지부 보건의료기술 개발사업(과제고유번호 : 02-PJ1-PG1-CH07-0001)의 지원에 의한 것입니다.

[참고 문헌]

- [1] P. HEIDUSCHKA, S. THANOS, "IMPLANTABLE BIOELECTRONIC INTERFACES FOR LOST NERVE FUNCTIONS", Progress in Neurobiology Vol. 55, pp. 433 to 461, 1998
- [2] Paolo Dario, Paolo Garzella, "Neural Interfaces for Regenerated Nerve Stimulation and Recording", IEEE TRANSACTIONS ON REHABILITATION ENGINEERING, VOL. 6, NO. 4, DECEMBER 1998
- [3] Takafumi Suzuki, Taro Maeda, Tsueneo Chinzei, "FLEXIBLE MICROELECTRODE FOR INTERFACING REGENERATING PERIPHERAL NERVES", 19th International Conference - IEEE/EMBS, 1997
- [4] Robert M. Bradley, Xianghui Cao, Tayfun Akin, Khalil Najafi, "Long term chronic recordings from peripheral sensory fibers using a sieve electrode array", Journal of Neuroscience Methods 73 (1997) pp. 177-186
- [5] 八木寛, "神經系情報工學", 電氣書院, 1974
- [6] Morten K. Haugland, J. Andy Hoffer, and Thomas Sinkjaer, "Skin Contact Force Information in Sensory Nerve Signals Recorded by Implanted Cuff Electrodes", IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering, Vol 2, NO.1, March 1994
- [7] T.Akin, K.Najafi, R.M. Bradley, "AN IMPLANTABLE MULTICHANNEL DIGITAL NEURAL RECORDING SYSTEM FOR A MICROMACHINED SIEVE ELECTRODE", the 8th International Conference on Solid-State Sensors and Actuators, 1995
- [8] 유지, 이일우, "생체조직공학 개념과 응용", 고려의학, 1998
- [9] 김용호, "말초신경계의 기능적 재생을 위한 유연한 미세 전극 어레이의 제작 및 응용", 제28회 춘계 학술대회, 대한생체의용공학회, 2003