

완전삽입형 인공망막 구현을 위한 인공망막모듈 개발

이강욱¹, 카이호 요시유키², 후쿠시마 타카후미¹, 타나카 테츠², 고야나기 미쯔마사¹

¹바이오로보틱스공학과, 동북대학, 센다이, 일본

²의공학연구과, 동북대학, 센다이, 일본

Development of Retinal Prosthesis Module for Fully Implantable Retinal Prosthesis

Kangwook Lee¹, Yoshiyuki Kaiho², Takafumi Fukushima¹, Tetsu Tanaka², Mitsumasa Koyanagi¹

¹Department of Bioengineering and Robotics, Tohoku University, Sendai, Japan

²Department of Biomedical Engineering, Tohoku University, Sendai, Japan

(Received March 17, 2010. Accepted May 24, 2010)

Abstract

To restore visual sensation of blind patients, we have proposed a fully implantable retinal prosthesis comprising an three dimensionally (3D) stacked retinal chip for transforming optical signal to electrical signal, a flexible cable with stimulus electrode array for stimulating retina cells, and coupling coils for power transmission. The 3D stacked retinal chip is consisted of several LSI chips such as photodetector, signal processing circuit, and stimulus current generator. They are vertically stacked and electrically connected using 3D integration technology. Our retinal prosthesis has a small size and lightweight with high resolution, therefore it could increase the patients' quality of life (QOL). For realizing the fully implantable retinal prosthesis, we developed a retinal prosthesis module comprising a retinal prosthesis chip and a flexible cable with stimulus electrode array for generating optimal stimulus current. In this study, we used a 2D retinal chip as a prototype retinal prosthesis chip. We fabricated the polyimide-based flexible cable of 20 μ m thickness where 16 channels Pt stimulus electrode array was formed in the cable. Pt electrode has an impedance of 9.9k Ω at 400Hz frequency. The retinal prosthesis chip was mounted on the flexible cable by an epoxy and electrically connected by Au wire. The retinal prosthesis chip was capped by a silicone to protect from corrosive environments in an eyeball. Then, the fabricated retinal prosthesis module was implanted into an eyeball of a rabbit. We successfully recorded electrically evoked potential (EEP) elicited from the rabbit brain by the current stimulation supplied from the implanted retinal prosthesis module. EEP amplitude was increased linearly with illumination intensity and irradiation time of incident light. The retinal prosthesis chip was well functioned after implanting into the eyeball of the rabbit.

Key words : fully implantable retinal prosthesis, retinal prosthesis module, 3D stacked retinal chip, stimulus electrode

1. 서론

최 근 고령화 사회의 급속한 진행과 더불어, 실명(失明) 환자들의 수가 현저하게 증가하고 있다. 특히 광수용세포(photoreceptor)의 파괴를 가져오는 망막색소변성(retinitis pigmentosa, RP) 및 연령관련황반변성(age-related macular degeneration, AMD)과 같은 망막질환을 치료할 수 있는 효과적인 의학적 치료 기술들은 아직 확립이 되지 못하고 있는 실정이다.

그러나 망막색소변성(RP) 및 연령관련황반변성(AMD)으로 인한 시력 상실환자들의 경우, 망막층에서 빛 신호를 전기신호로

바꾸어주는 광수용세포는 파괴가 되었지만, 양극세포(bipolar cell) 및 신경절 세포(ganglion cell)와 같은 나머지 망막 신경세포는 많은 양이 남아 있다 [1]. 따라서 손실된 광 수용세포 다음단계의, 정상적으로 남아있는 망막신경절세포에 직접적으로 전기를 자극하여 시각 기능을 인위적으로 복원시키고자 하는 인공망막(retinal prostheses)에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있다 [2-8]. 그러나 종래의 인공망막들의 경우는 다채널의 자극전극(multi-stimulus electrode array)을 갖는 자극전류발생기(stimulus current generator)만을 안구 내의 망막 위에 삽입을 하고, 수광소자(photodetector) 및 신호처리 소자들은 안구의 외부에 위치를 하거나, 안구 내의 각막 부위 등에 삽입을 하는 등의 복잡하고 크기가 큰 시스템 구조로 되어 있다. 이로 인해 안구를 고속으로 자유롭

Corresponding Author : 이강욱
일본 미야기현 센다이시 동북대학 공학연구과 바이오로보틱스공학과
Tel : +81-22-795-4119 / Fax : +81-22-795-6908
E-mail : kriss@bmi.niche.tohoku.ac.jp

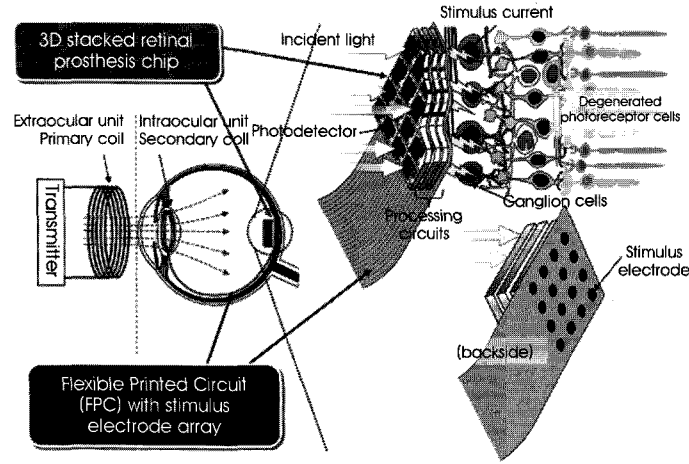


그림 1. 3차원 적층구조 망막 칩과 자극전극채널이 형성된 자극전류발생기 및 코일로 구성된 완전삽입형 인공망막 개념도
 Fig. 1 Concept of fully implantable retinal prosthesis with 3D stacked retinal chip, stimulus current generator with electrode array, and coupling coils

게 움직이면서 시선 (gaze point)을 맞추는 신속운동 (saccadic) 효과를 구현 할 수 없어 고속의 시각정보 처리에 한계가 있으므로 환자들이 실제로 느낄 수 있는 시각에 대한 만족감이 낮다는 단점이 있다. 따라서 이러한 문제점들을 해결하여 궁극적으로 사람의 안구와 유사한 성능을 구현할 수 있는 고속, 고성능의 인공시각을 제안하고자 한다. 본 연구에서는 시스템 전체를 안구 내에 삽입할 수 있도록 크기가 작으면서도 신속운동 효과의 실현을 통해 고속의 신호처리가 가능한, 3차원 적층구조를 갖는 완전삽입형 인공망막 (fully implantable retinal prosthesis)을 개발하고 있다 [9-12]. 그림 1은 완전삽입형 인공망막에 대한 개념도이다. 완전삽입형 인공망막은 크게 외부 시스템 (extraocular)과 안구 내 이식이 가능한 내부시스템 (intraocular)으로 구성되어 있으며, 이들 간의 통신 및 전력 공급은 RF방식에 의해 연결되어진다. 외부 시스템은 전원공급을 위한 1차 코일 및 전송기로 이루어 진다. 내부시스템은 3차원 적층 구조를 갖는 망막 칩 (retinal chip)과 자극

전극채널 (stimulus electrode array)이 형성 되어져 있는 플렉시블 케이블 그리고 전원을 공급받기 위한 2차 코일로 이루어져 있다. 망막 칩은 플렉시블 케이블 상단부의 앞면에 실장이 되고, 자극 전극채널은 케이블 뒷면에 형성이 되어져 있다. 주요한 기능을 갖는 회로 칩들을 하나의 칩 위에 3차원으로 적층한 망막 칩을 안구 내의 망막 위에 삽입 함으로써, 환자들은 그들 자신의 렌즈 및 각막을 활용할 수 있고, 이로 인해 안구를 자유롭게 움직여 초점을 맞출 수 있으므로 신속운동 효과를 이용한 고속의 시각정보 처리가 가능해 질 수 있다는 장점이 있다.

그림 2는 본 연구그룹에서 제안하고 있는 3차원 적층형 망막 칩의 단면구조를 나타내고 있다. 망막 칩은 인간의 망막과 유사한 층 구조로 구성되어져 있는 것이 특징으로, 1000개 이상의 화소를 갖는 수광소자와 신호처리를 위한 소자 등이 수직적으로 적층이 되어지고 각각의 소자들은 고밀도의 짧은 배선들로 연결이 되므로, 인공망막 칩의 소형화, 경량화, 고속화 및 높은 해상도 (fill factor)

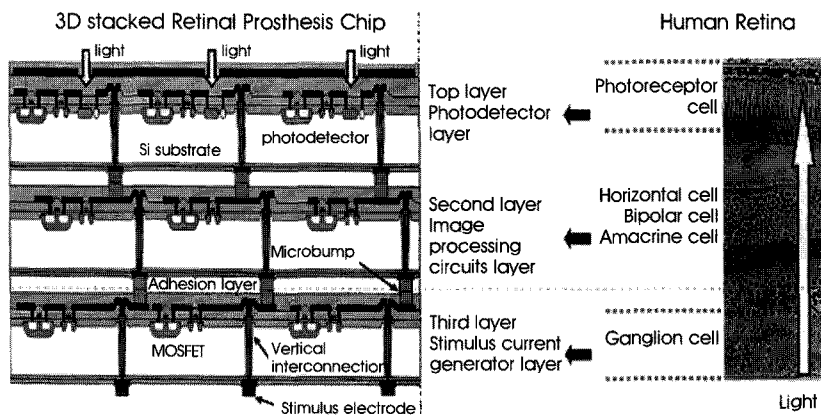


그림 2. 사람의 망막과 유사한 3차원 적층구조를 갖는 망막 칩 단면 구조
 Fig. 2. Structure of 3-D stacked retinal chip with a similar structure of human retina

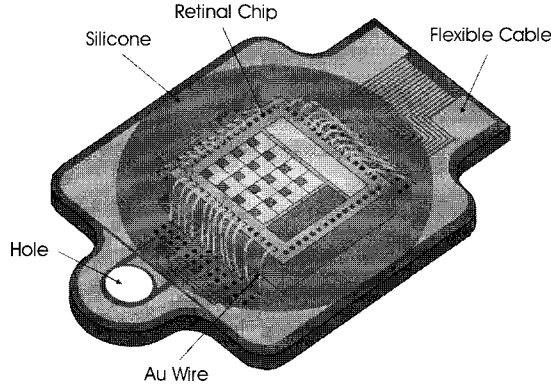


그림 3. 자극전극채널이 형성된 플렉시블 케이블에 망막 칩이 일체형으로 실장된 인공망막모듈 개념도 (상부면)
 Fig. 3. Concept of a retinal prosthesis module comprising a retina chip and a flexible cable with stimulus electrode array (Front)

구현이 가능하게 되어, 환자의 삶의 질(Quality of Life, QOL)을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 완전삽입형 인공망막 구현에 핵심이 되는 자극전류 발생장치로, 인공망막모듈 (retinal prosthesis module)을 개발하였다. 종래의 자극전류발생기와는 달리, 자극전극채널이 형성된 플렉시블 케이블과 망막 칩이 일체형으로 실장된 구조의 인공망막모듈을 제작하였다. 인공망막모듈에 대한 평가를 위해, 본 연구에서는 2차원의 단층 망막 칩을 실장하였다. 제작된 인공망막모듈을 외과수술을 통해 토끼의 안구에 삽입한 후, 망막자극 평가를 위한 생체 (*in-vivo*) 실험을 진행하였다.

II. 인공망막모듈 제작 및 평가

인공망막을 이용하여 실명환자의 시각을 재건하기 위해서는, 망막내에 존재하는 신경세포를 발화시키는데 필요한 최적의 자극전류펄스 (stimulus current pulse)를 인공망막 칩에서 생성 시킨 후, 안구 내에 삽입한 자극전극을 이용하여 망막세포를 적절하게 전기적으로 자극할 필요가 있다. 망막 등의 신경계를 전기적으로 자극

하는 경우, 신경계에 전달되는 전기적 펄스로는 양극성의 펄스 파형을 이용한다. 음극 펄스의 경우는 자극전극에 전자를 축적시켜 전극부근의 세포액 내에 이온전류를 생성시킴으로써 망막세포를 탈분극시켜 활동전위를 생성하는 역할을 한다. 양극 펄스는 음극 펄스에 의해 자극전극에 축적된 전자를 중화시키는 역할을 한다. 망막세포를 적절하게 전기적으로 자극하기 위한 펄스특성을 최적화 하기 위해서는 전기유발전위(Electrically Evoked Potential, EEP) 측정이 필요하다. 전기유발전위란, 망막을 전기자극할 때 뇌에 나타나는 유도전위를 의미하는 것으로, 망막에 빛 신호를 부여할 때 얻어지는 유도 전위인 시유발 전위(Visually Evoked Potential, VEP)의 파형을 비교함으로써 자극전류의 펄스를 최적화 한다. 전기유발전위를 측정하기 위해서는 안구 내 망막에 위치하면서 망막을 전기적으로 자극하는 자극전류 발생장치가 필요하다.

본 연구에서는 자극전류 발생장치로서, 종래의 자극전류 발생기와는 상이한 자극전극채널이 형성된 폴리머 계열의 플렉시블 케이블과 망막 칩이 일체형으로 실장된 구조의 인공망막모듈을 개발하였다. 인공망막모듈의 구현 가능성 평가를 위해 2차원 구조의 단층 망막 칩을 이용하였다.

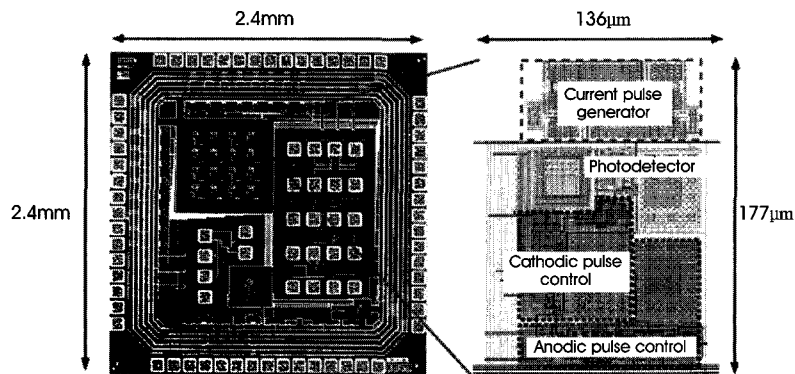


그림 4. 4x4 Pixel 구조를 갖는 제작된 망막 칩의 사진 및 pixel layout
 Fig. 4. Photograph of the fabricated retinal chip with 4x4 pixel structure and the design layout of pixel

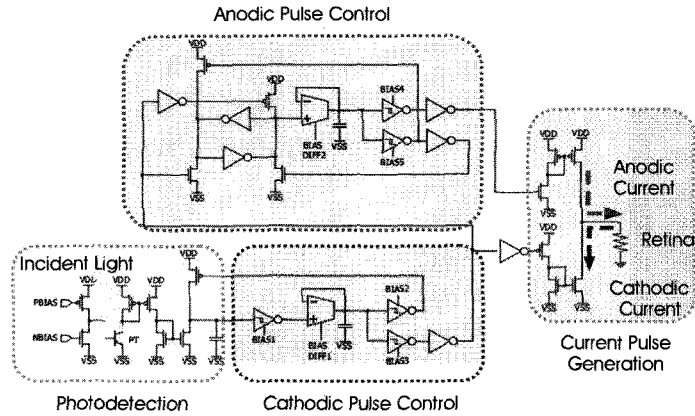


그림 5. 망막 칩 내의 pixel 회로도
 Fig. 5. Pixel circuit diagram of the retinal prosthesis chip

A. 인공망막모듈 설계

그림 3은 일체형 구조를 갖는 인공망막모듈의 개념도를 보여주고 있다. 플렉시블 케이블 앞단부의 상부면에는 망막 칩이 실장된 후 와이어 본딩을 이용하여 플렉시블 케이블과 전기적으로 연결이 되었고, 하부면에는 망막세포를 자극하기 위한 자극전극채널이 형성되어져 있다. 안구 내에서 망막 칩을 보호하기 위해 생체적합성이 양호한 silicone (KJR-9022) 물질로 망막 칩을 보호하고 있다.

그림 4는 본 연구를 위하여 제작한 단층구조 인공망막 칩의 사진과 칩 내 pixel의 design layout을 보여주고 있다. 망막 칩은 4 × 4 pixel구조의 수광회로, 전류펄스발생기 및 음극과 양극펄스제어부로 되어 있다. 망막 칩은 VDEC (VLSI Design and Education Center)의 0.35μm CMOS 공정 (Double Poly-Si, Triple Metal)에 의해 제작이 되었다. 망막 칩의 크기는 2.4 × 2.4 mm이고, 칩 내 pixel의 크기는 136 × 127 μm 이다.

그림 5는 망막 칩 내의 pixel회로도이다. 망막 칩에서는 자극전류 변수들을 각 환자들에게 적합하도록 최적화하는 것이 중요하다. 따라서 바이어스(bias) 전압에 따라 전류펄스의 파형을 조절할

수 있도록 pixel회로를 설계하였다. 회로도에서 알 수 있듯이, 양극 및 음극펄스제어부 내에 형성된 바이어스 트랜지스터들을 이용하여 입사되는 빛의 조도에 따라 출력되는 자극전류펄스의 주파수를 적절하게 변화시킬 수 있다. 망막 칩의 구동전압은 3.3V이며, 자극전류펄스의 폭, 양극펄스와 음극펄스간의 간격 및 조도에 따른 수광소자의 감도를 조절하기 위해 12종류의 바이어스 전압을 입력할 수 있도록 하였다. 이것은 동일한 빛신호에서도 각 환자들에 필요한 최적의 자극전류펄스 파형이 다르기 때문이다 [13]. 그림 6은 자극전극채널이 형성되어져 있는 플렉시블 케이블의 전체도 및 앞단부의 확대도를 보여주고 있다. 플렉시블 케이블은 망막 내에 삽입이 되는 인공망막모듈부와 전력공급을 위한 전극패드부로 구성되어 있다. 플렉시블 케이블의 전체길이는 35mm이고 두께는 20μm이다. 플렉시블 케이블에는 4 × 4의 Pt 자극전극채널이 형성되어 있으며, 전극의 크기는 100μm 원형, 전극 간 간격은 200 μm이다. 그리고, 플렉시블 케이블에는 망막 상에 인공망막모듈을 고정시키기 위해 3개의 ring이 형성되어져 있다. 상부의 1개 ring은 망막못(retinal tack)을 이용하여 안구 안쪽에 고정을 하는데 사

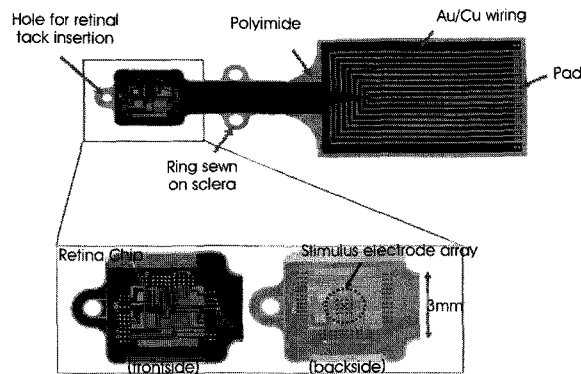


그림 6. 자극전극채널을 갖는 플렉시블 케이블 전체도
 Fig. 6. Layout of flexible cable with stimulus electrode array

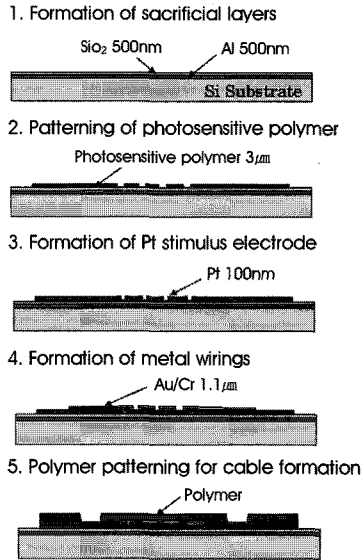


그림 7. 자극전극채널을 갖는 플렉시블 케이블 제작도
Fig. 7. Process flow of flexible cable with stimulus electrode array

용이 되고, 채널부위 측면에 있는 2개의 ring은 안구 바깥쪽의 공막(sclera)에 꿰매어 고정을 하는데 사용이 된다.

B. 자극전극채널을 갖는 플렉시블케이블 제작

그림 7은 자극전극채널을 갖는 플렉시블 케이블의 제조 공정도를 보여주고 있다. 플렉시블 케이블 물질로는, 생체 친화성을 가지면서 유연한 폴리미드를 적용하였다. 플렉시블 케이블은 웨이퍼 상에서 형성을 하였다.

먼저 플렉시블 케이블을 Si 기판으로부터 분리하는데 사용되는 희생층으로 스퍼터 Al(500nm) 및 플라즈마 SiO₂(500nm)막을 형성하였다. 다음으로 3μm 두께의 감광성 폴리머(CRC-8600)를 전면 코팅 한 후, 노광공정을 이용하여 자극전극채널 부위를 노출시키기 위한 홀 패턴을 형성하였다. Lift-off 방식을 이용하여 노

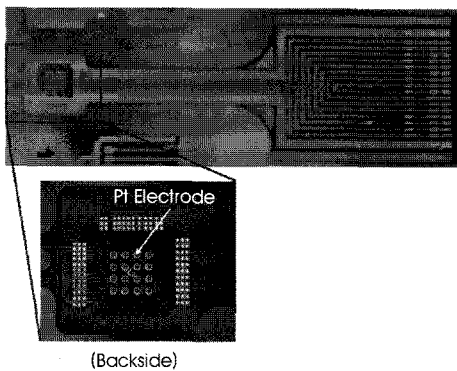


그림 8. 자극전극채널을 갖는 플렉시블케이블 사진
Fig. 8. Photograph of flexible cable with stimulus electrode array

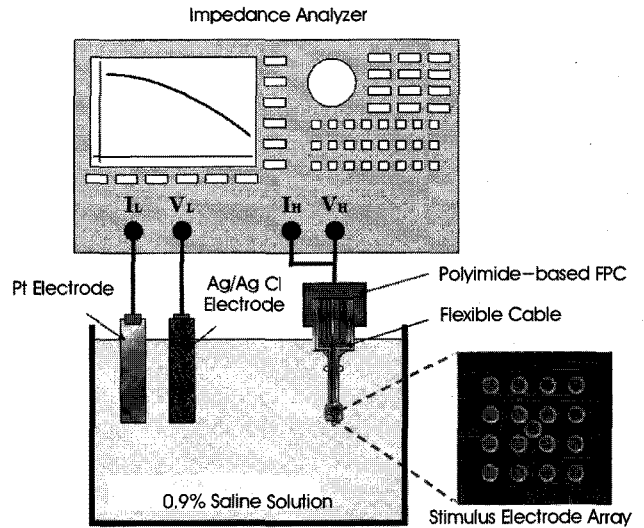


그림 9. 자극전극 임피던스 측정 시스템 구성도
Fig. 9. Apparatus for impedance analysis of stimulus electrode

출된 전극채널 홀 상부에 자극전극물질로 생체적합성 특성이 우수한 Pt (100nm) 전극을 형성하였다. 그리고 외부와의 전기적 연결 및 전력공급을 위해 Au(100nm)/Cr(1um) 배선층을 스퍼터 공정을 이용하여 형성 한 후, 플렉시블 케이블로 사용하기 위한 폴리머 (PIX3400)를 전면 17μm 두께로 코팅하였다.

전면에 100nm 두께의 Al hard mask막을 얇게 형성 한 후, 인공 망막 칩과 플렉시블 케이블을 전기적으로 연결하기 위한 본딩패드 및 플렉시블 케이블 구조 형성을 위한 패터닝 후 O₂ RIE (Reactive Ion Etching) 공정을 적용하여 불필요한 폴리머 층을 에칭하였다. 마지막으로 Al hard mask막을 제거하게 되면, 자극전극채널을 갖는 플렉시블 케이블이 완성이 된다.

그림 8은 실제 제작된 플렉시블 케이블의 외관 전체사진 및 케이블 하단부에 형성되어진 4x4의 Pt 자극전극채널 사진을 보여주고

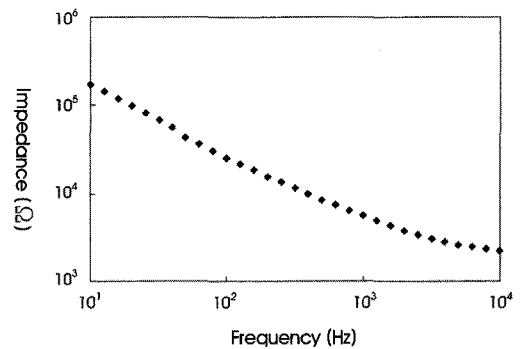


그림 10. Pt 자극전극의 임피던스 분석 결과
Fig. 10. Impedance spectra of Pt stimulus electrode

있다.

안구 내에서의 자극전극의 전기적 특성을 평가하기 위해, 임피던스 분석기를 이용하여 전극의 임피던스를 측정하였다. 그림 9는 임피던스 측정 시스템의 구성을 보여주고 있다. 평가에는 일본 東陽 Tech사의 임피던스 어날라이저 (Solartron 1260형) 을 이용하였다. 기준 전극으로는 Ag/AgCl을, 상대전극으로는 Pt을 이용하였다. 안구내에 존재하는 성분과 유사한 0.9% 식염수 내에서, 0mV을 기준전압으로, 진폭10m V 및 주파수1Hz - 10MHz의 정현파를 자극전극에 가하면서, 자극전극의 임피던스의 크기와 위상 변화를 측정하였다.

그림 10은Pt 자극전극의 주파수 변화에 따른 임피던스 변화를 측정한 결과이다. 400Hz의 주파수 조건에서 9.9kΩ의 임피던스 특성을 보이고 있다. 본 연구에서 사용한 망막 칩의 출력자극전류 펄스의 진폭은 1.65V로, 주파수가 400Hz의 경우 세포에 가해지는 자극전류의 크기는 160μA가 된다. 출력자극전류 펄스의 폭이 1msec의 경우, 세포에 가해지는 전하량은 0.16μC이 된다. 일반적으로 망막세포를 전기적으로 자극 하는데 필요한 전하량이 0.02C - 0.4μC라고 하므로 [14], 본 연구에서 제작된 플렉시블 케이블이 망막을 자극하기에 충분할 것으로 판단된다.

C. 플렉시블 케이블 상에 의 망막 칩 실장

인공망막모듈을 제작하기 위해, 자극전극채널을 갖는 플렉시블 케이블을 제작한 후 케이블 앞단부에 망막 칩을 실장하였다. 그림 11은 플렉시블 케이블 상에 망막 칩을 실장하는 공정을 나타내고 있다. 먼저 열 경화성 에폭시 수지(EPO-TEK)를 이용하여 2.4 × 2.4mm 크기와 400μm두께를 갖는 망막 칩에, 열 압착 (150℃ /1hr, 加重30g)을 가해 플렉시블 케이블 앞단부의 상부면에 고정

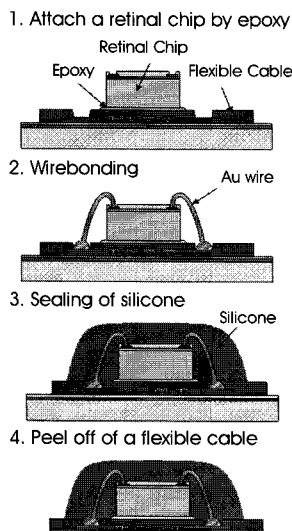


그림 11. 플렉시블 케이블 에의 망막 칩 실장 공정
 Fig. 11. Assembly Process of retinal chip on flexible cable with stimulus electrode array

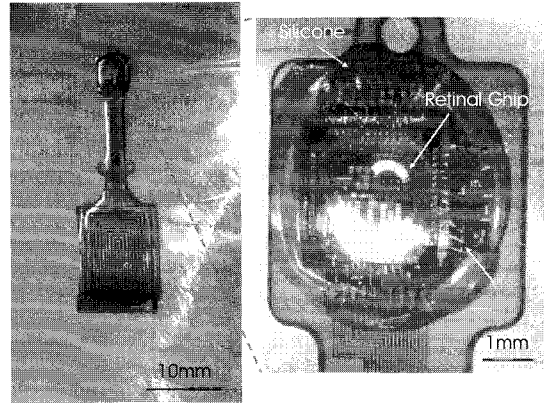


그림 12. 제작된 인공망막모듈 외관사진 및 망막 칩 부 확대사진
 Fig. 12. Photograph of the retinal prosthesis module comprising a retinal chip and a flexible cable with a stimulus electrode array

을 한 후, 반도체 공정에서 사용하는 와이어본딩 기술을 이용하여 망막 칩의 패드와 플렉시플 케이블상의Au배선을 전기적으로 연결하였다. 망막 칩을 안구 내의 부식성 생체액으로 부터 보호하기 위하여, 생체적합성이 양호한 silicone (KJR-9022) 물질로 칩 전면을 덮었다. 마지막으로 플렉시플 케이블을 제작한 기판을 HF 수용액 (HF:NH4F=1:10)에 넣어 희생층인 SiO₂ 및Al막을 제거하여Si 기판으로부터 분리를 시킴으로서, 얇은 두께의 플렉시플 케이블로 구성된 인공망막모듈이 제작되었다. 그림 12는 실제로 제작된 인공망막모듈의 전체 외관사진 및 silicone 물질로 덮은 망막 칩 부위에 대한 확대사진을 각각 보여주고 있다. 망막 칩은 Au wire를 이용하여 플렉시플 케이블과 전기적으로 연결이 되어 있고, silicone은 망막 칩과 Au wire를 전체적으로 잘 밀봉하고 있다.

D. 인공망막모듈의 입력 광-출력 전압특성 평가

제작된 인공망막모듈을 생체 내의 안구에 삽입하기 전에, 인공망막모듈이 정상적으로 동작하는지를 평가하였다. 평가 방법으로

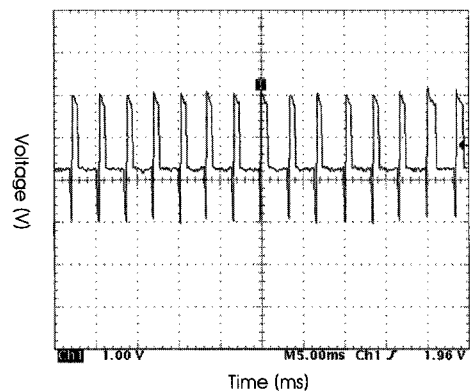


그림 13. 인공망막모듈의 출력전압파형(조도 29 klx)
 Fig. 13. Output voltage waveform of the retinal prosthesis module

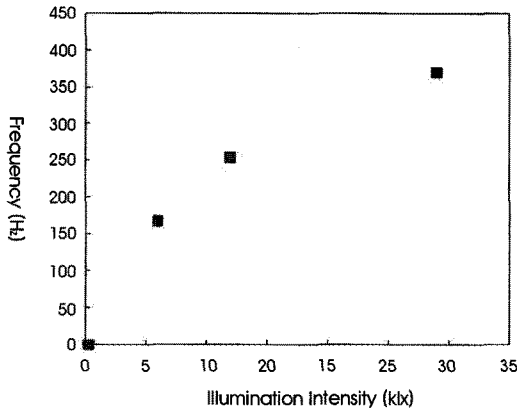


그림 14. 입사광의 조도와 출력자극전류 주파수 간의 관계
Fig. 14. Relationship of stimulus output current frequency vs. illumination intensity of input light

는 망막 칩이 실장되어 있는 인공망막모듈의 앞단부에 빛을 조사한 후, 망막 칩에서 출력되는 전압파형의 주파수를 측정하여 모듈이 정상적으로 동작하는지 확인하였다. 인공망막모듈은 전원전압과 12종류의 바이어스전압의 인가에 의해 구동이 된다. 12종류의 바이어스전압은 망막 칩의 각 pixel에 존재하는 12개 MOSFET의 gate전압을 조절하는 역할을 한다. 이러한 MOSFET의 gate전압을 조절함으로써 출력되는 망막자극전류의 펄스의 폭, 양/음극 펄스의 간격 및 입사광의 조도에 따른 감도 등을 변화시키는 것이 가능하다 [15]. 이를 통해 인공망막모듈을 안구 내에 삽입한 후 환자의 망막 상태에 따라 자극전류의 파형을 임의로 조절하는 것이 가능하게 된다. 입력광을 위한 광원은 조도를 0 klx - 60 klx까지 변화가 가능한 라이트를 이용하였다.

그림 13은 조도29 klx의 조건에서 측정된 인공망막모듈의 출력 전압파형을 나타내고 있다. 인공망막모듈에서 양극성 펄스가 양호하게 생성되어지고 있음을 확인할 수 있다.

그림 14는 입사광의 조도에 따른 출력자극전류 주파수의 응답 반응을 보여주고 있다. 그림에서 알 수 있듯이 입사광의 조도 증가에 따라 인공망막모듈에서 출력되는 출력전류 주파수가 선형적으로 증가하고 있다. 이러한 결과로부터, 인공망막모듈내의 망막 칩과 플렉시블 케이블간의 전기적 접속, 그리고 인공망막모듈과 외부 전원간의 전기적 접속이 양호하게 이루어져, 모듈이 정상적으로 동작되고 있음을 확인하였다.

III. 동물 실험 (In-Vivo)을 통한 인공망막모듈

A. 특성 평가

망막 칩이 실장된 인공망막모듈을 수술을 통해 토끼의 안구내에 삽입한 후, 동물 실험(in-vivo)을 진행하여 인공망막 모듈의 전기 자극 특성을 평가하였다. 수술을 진행하기 1주일 전에 요오드산 (iodic acid, HIO₃) 용액 40mg/kg을 일본 백색토끼 (2-3 키로그

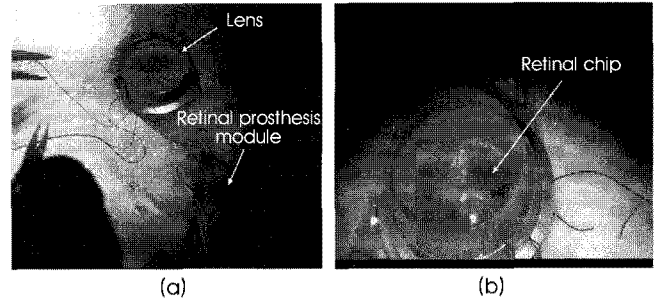


그림 15. 외과수술을 통해 토끼의 안구내에 삽입된 인공망막 모듈 외관사진 (a) 및 망막 칩 부 확대 사진 (b)
Fig. 15. Photographs of the retinal prosthesis module and the retinal chip which were implanted into the rabbit eyeball

램)의 정맥에 투여하여 시세포를 변형시켰다. 요오드산 용액은 시세포에 영양을 공급하는 망막색소상피세포에 대해 세포독성을 가지고 있으므로, 시세포로의 영양공급을 차단하여 시세포를 변형시킨다. 망막전위도 (electroretinogram, ERG) 측정을 통해 정상 상태 대비하여 시세포가 변형된 것을 확인하였다. 실험 직전에 ketamine (66 mg/kg)과 xylazine (33 mg/kg)을 근육 주사하여 토끼를 마취시킨 후, 시간 경과에 따라 지속적으로 마취액을 추가하여 마취상태를 유지하였다. 본 연구에서 진행된 동물 실험의 모든 절차는 동물 실험 등에 관한 규정(Association for Research in Vision and Ophthalmology, ARVO)을 준수하였으며, 동북대학 의공과연구과의 협력을 얻어 진행을 하였다.

인공망막모듈을 토끼의 안구내에 완전하게 삽입 한 후, 망막못을 이용하여 자극전극채널을 갖는 플렉시블 케이블을 망막앞에 고정하였다. 그림 15는 외과수술을 통해 토끼의 안구 내에 삽입된 인공망막 모듈과 망막 칩 사진을 보여주고 있다.

그림 16은 전기유발전위 (EEP) 측정장치의 구성도이다. 전기유발전위란 망막이 전류에 의해 자극될 때, 시과피질 부위에서 발생하는 활동전위이다. 자극전류펄스 발생장치를 이용하여 펄스의 진폭, 간격 및 주파수를 제어한다. 자극전극을 통해 망막을 전기적으로 자극할 때 발생하는 전기유발전위를 측정한다. 전위측정 장비에서는 도출전극과 기준전극에 의해 측정된 각각의 뇌파의 차를

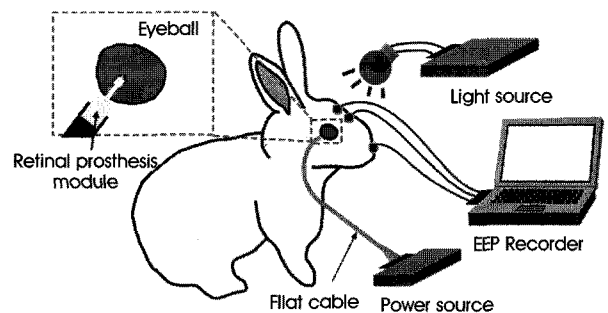


그림 16. 토끼의 전기유발전위(EEP)를 측정하는 장치 구성도
Fig. 16. Recording apparatus for electrically evoked potential (EEP) of a rabbit

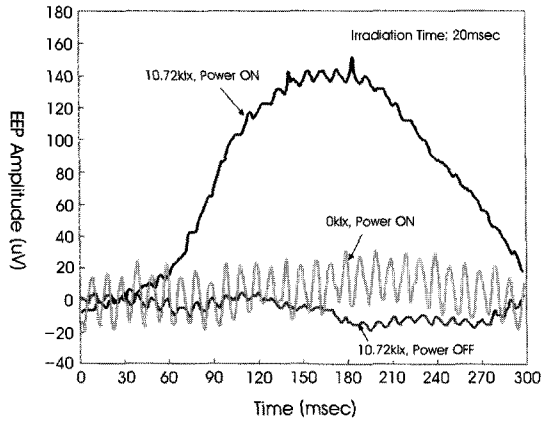


그림 17. 토끼 망막에의 빛 조사(20msec) 후, 경과시간에 따른 전기유발전위 (EEP) 진폭 변화
 Fig. 17. Variation of EEP amplitude with time after light irradiation of 20msec

기록하여 전위를 측정하게 된다. 본 실험에서는 16채널의 Pt 자극 전극이 토끼의 안구내에 이식이 되어 망막을 자극하는데 사용되었다. 토끼의 안구 부근에는 빛을 조사하기 위한 LED가 설치되어져 있다. 망막 표면에 고정된 자극전극채널은 플레이트 케이블을 통해 외부의 자극전류펄스 발생장치에 연결이 되었다. 실험은 마취된 토끼와 LED조사장치를 실험용 박스의 밀폐된 공간 내에 넣은 후, 암실 조건 하에서 진행을 하였다.

그림 17은 토끼의 망막 내에 빛을 조사했을 때, 삽입된 망막 칩을 통해 변환된 전기신호를 통해 망막을 전기적으로 자극했을 때 발생한 전기유발전위의 응답반응을 측정할 결과이다. 세로축은 전기유발전위 진폭을, 가로축은 20msec 동안의 빛 조사 이후의 경과시간을 나타내고 있다. 인공망막모듈에 구동전압과 바이어스 전압을 인가한 Power-ON 상태에서 조도 10.72klx 및 0klx의 빛을 조사한 경우와 구동전압과 각종 바이어스 전압을 인가하지 않은 Power-OFF 상태에서 조도 10.72klx의 빛을 조사한 경우에서 각각의 전기유발전위의 파형을 나타내고 있다. 그림에서 알 수 있듯이 구동전압과 각종 바이어스 전압을 인가하지 않은 Power-OFF 상태에서는 인공망막모듈이 동작을 하지 않으므로 조도 10.72klx 빛을 조사했음에도 불구하고 전기유발전위의 파형이 전혀 반응을 하지 않고 있다. 구동전압과 각종 바이어스 전압을 인가한 Power-ON 상태에서 조도 0klx의 빛을 조사한 경우, 인공망막모듈은 동작이 가능한 상태이나 빛을 조사하지 않은 상태이므로 전기유발전위는 정상적인 반응을 하지 않으나, 노이즈성 요인으로 인해 베이스 라인의 파형이 다소 변동을 하고 있는 것으로 추정된다. 반면, 인공망막모듈에 바이어스 전압을 인가한 Power-ON 상태에서 조도 10.72klx의 빛을 조사한 경우에서만 전기유발전위 파형이 크게 변화하고 있음을 알 수 있다. 이는 조사된 빛이 안구내의 인공망막 칩에 의해 자극전류로 변환된 후, 자극전류의 전기 자극이 시피질로 전달되어졌음을 의미하는 것이다. 안구내에 삽입된 망막 칩을 통해 입사된 빛이 전기신호로 변환이 되고, 전류펄스 발

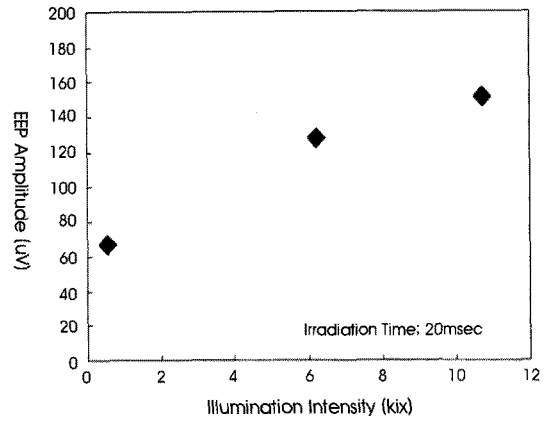


그림 18. 입사되는 빛의 조도에 따른 최대 전기유발전위(EEP) 진폭 변화
 Fig. 18. Variation of peak EEP amplitude with illumination intensity (after light irradiation of 20msec)

생회로를 통해 생성된 자극전류가 Pt 자극전극을 통해 망막세포를 전기적으로 자극하여 토끼의 뇌로부터 전기유발전위 반응을 끌어낸 실험결과를 얻었다. 그러나 일반적으로 기록되는 전기유발전위 파형에서 볼 수 있는 음의 피크파형이 자극초기에 나타나지 않고 있는데, 본 동물실험의 개체 수가 적어 정확한 현상을 설명하기가 충분치 않으므로 추가적인 동물실험을 통해 검증할 예정이다.

그림 18은 입사되는 빛의 조도에 따른 전기유발전위 진폭의 변화를 측정할 결과로, 각각의 조도 조건에서 20msec 동안 빛을 입사한 이후에 반응한 전기유발전위의 최대 진폭치 변화를 표시하고 있다. 그림에서 알 수 있듯이 입사되는 빛의 조도가 증가할수록 전기유발전위의 진폭이 선형적으로 커지고 있는데, 이는 입사되는 빛의 조도 증가에 따라 출력자극전류의 주파수가 증가하고, 이로 인해 망막세포에 가해지는 전하량이 증가하기 때문인 것으로 판단된다.

그림 19는 입사하는 빛의 조사시간에 따른 전기유발전위의 응

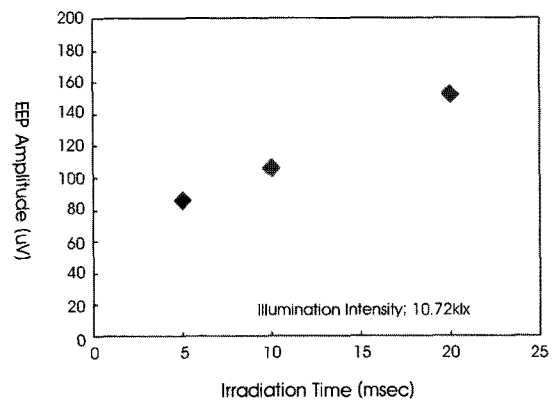


그림 19. 입사되는 빛 조사시간에 따른 최대 전기유발전위(EEP) 진폭 변화
 Fig. 19. Variation of peak EEP amplitude with irradiation time (at 10.72klx illumination intensity)

답변화를 나타내고 있다. 10.72klx의 조도를 갖는 빛을 각각 5, 10, 20msec 동안 조사 한 후, 반응되는 전기유발전위의 최대 진폭치 변화를 표시하고 있다. 그림에서 알 수 있듯이 입사되는 빛의 조사시간이 증가할 수록 전기유발전위의 진폭치가 증가하고 있음을 할 수 있다. 이는 빛 조사시간이 증가할 수록 출력되는 자극전류펄스의 수가 증가하게 되어, 이로 인해 망막세포에 가해지는 전하량이 증가하기 때문인 것으로 판단된다.

상기의 결과들은 전기유발전위의 진폭이, 안구내에 삽입된 망막 칩에 조사되는 빛의 조도 및 조사시간 변화에 대응하여 적절하게 변화하고 있음을 나타내고 있는 것으로, 이러한 결과들은 본 연구에서 제안하고 있는 완전삽입형 인공망막의 구현 가능성을 보여주고 있다.

IV. 결론

본 연구에서는, 완전삽입형 인공망막 구현에 핵심이 되는 인공망막모듈을 개발하였다. 자극전극채널이 형성된 플렉시블 케이블과 망막 칩이 일체형으로 실장된 인공망막모듈을 제작하였다. 완전삽입형 인공망막모듈의 구현 가능성 평가를 위해, 본 연구에서는 수광소자 및 자극전류 생성회로로 구성된 2차원 구조의 단층 망막 칩을 케이블 위에 실장하였다. 제작된 인공망막 모듈을 이용하여 입력광-출력전압 특성을 평가한 후, 외과수술을 통해 토끼의 안구에 삽입하여 망막자극 평가를 위한 생체 (*in-vivo*) 실험을 진행하였다.

먼저 생체적합성이 양호하고 유연성을 갖는 폴리머 소재를 이용하여 16개의 Pt 자극전극채널을 갖는 플렉시블 케이블을 제작한 후, 자극전극의 임피던스 특성을 평가하였다. 입력전압의 주파수 400Hz 조건에서 Pt 자극전극은 9.9 KΩ의 임피던스 특성을 보이고 있는데, 이 임피던스 특성은 망막세포를 자극하는데 충분한 전하량을 인가하는 것이 가능하다.

망막모듈 제작을 위해 자극전극채널을 갖는 플렉시블 케이블에 망막 칩을 실장하였다. 플렉시블 케이블 앞단부의 상부면에 에폭시 수지를 이용하여 단층의 망막 칩을 실장 한 후, 와이어 본딩을 이용하여 망막 칩과 플렉시블 케이블을 전기적으로 연결하였다. 안구내의 체액으로부터 망막 칩을 보호하기 위하여, 생체적합성이 양호한silicone (KJR-9022) 물질로 칩을 밀봉하였다. 마지막으로 플렉시플 케이블을 제작한 Si 기판을 HF 수용액에 넣어Si 기판으로부터 분리함으로써, 얇은 두께의 플렉시플 케이블로 구성된 인공망막모듈을 성공적으로 제작하였다.

제작된 인공망막모듈을 생체 내 안구에 삽입하기 전에, 인공망막모듈이 정상적으로 동작하는 지를 평가하였다. 제작된 인공망막모듈은 입사광의 조도 및 조도시간에 따라 출력전압의 주파수가 선형적으로 변화하고 있어, 제작된 모듈이 정상적으로 동작하고 있음을 확인하였다. 망막 칩이 실장된 인공망막모듈을 외과수술을 통해 토끼의 안구내에 삽입 한 후, 동물 실험(*in-vivo*)을 진행하여

인공망막 모듈의 전기자극 특성을 평가하였다. 인공망막모듈에 구동전압과 바이어스전압을 인가한 상태에서 조도10.72klx의 빛을 조사했을 때, 전기유발전위의 파형이 크게 변화를 하였다. 이를 통해 입사된 빛이 안구내의 인공망막 칩에 의해 자극전류로 변환이 된 후, 변환된 전기자극이 시피질로 성공적으로 전달되어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 입사되는 빛의 조도 및 조도시간에 따라 망막 칩의 전기유발전위 진폭이 변화하고 있음을 확인하였다. 이러한 결과는, 수광소자, 자극전류생성회로 및 자극전극채널로 구성된 인공망막모듈을 안구내에 삽입함으로써 시각을 재생하는 것이 가능하다는 것을 의미하는 것으로, 본 연구에서 제안하고 있는 안구내 완전삽입형 인공망막 구현이 가능함을 시사하여 주고 있다.

본 연구에서는 단층구조의 망막 칩을 적용하여 완전삽입형 인공망막모듈에 대한 평가를 진행하였다. 현재 수광소자 및 신호처리 소자들을 3차원으로 적층한 적층구조의 망막 칩을 구현하기 위한 3차원 적층기술 및 3차원 구조의 망막 칩과 플렉시블 케이블 간을 미세한 메탈전극을 이용하여 전기적으로 연결하는 flip-chip 실장 기술을 개발 중에 있다. 이러한 기술들의 개발을 통해3차원 적층구조의 인공망막 칩 및 인공망막모듈로 구성된 인공망막을 개발하여, 궁극적으로 인간의 눈과 유사한 수준의 성능을 갖춘 완전삽입형 인공망막을 구현하고자 한다.

Acknowledgments

The author acknowledges the support of Tohoku University Global COE Program “Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre”. This work was performed in Micro/Nano-Machining Research and Education Center, Tohoku University. We would like to thank Prof. Tomita for the implantation of retinal prosthesis module.

참고문헌

- [1] N.E. Medeiros and C.A. Curcio, “Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration”, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* vol. 42, pp. 795-803, 2001.
- [2] W. Liu, K. Vichienchom, M. Clements, S. C. DeMarco, C. Hughes, E. McGucken, M. S. Humayun, E. de Juan, J. D. Weiland, and R. Greenberg, “A Neuro-Stimulus Chip with Telemetry Unit for Retinal Prosthetic Device”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 35, pp. 1487-1497, 2000.
- [3] E. Margalit, J.D. Weiland, R.E.Clatterbuck, G.Y. Fujii, M.Maia, M.Tameesh, G. Torres, S.A.D’Anna, D.V. Piyathaisere, A.Olivi, E.de Juan, Jr, .M.S. Humayun, “Visual and electrical evoked response recorded from subdural electrodes implanted above the visual cortex in normal dogs under two methods of anesthesia”, *J. Neuroscience Meihodr*, vol. 123, pp. 129-137,2003.
- [4] Humayun MS, Juan E, Weiland JE, Dagnelie G, Katona S, Greenberg R, and Suzuki S. “Pattern electrical stimulation of the

- human retina”, *Vision Research*, vol. 39, pp. 2569-2576, 1999.
- [5] E. Margalit, M. Maia, J.D. Weiland, R.J.-Greenberg, G.Y. Fujii, G. Torres, D.V. Piyathaisere, T. M. O’Hearn, W. Liu, G. Lazzi et al, “Retinal Prosthesis for the Blind”, *Survey of Ophthalmology*, vol. 47, ISSUE 4, pp. 335-356, 2002.
- [6] Ohta J, Yoshida N, Kagawa K, and Nunoshita M., “Proposal of application of pulsed vision chip for retinal prosthesis”, *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 41, pp. 2322-2325, 2002.
- [7] D. Scribner, L. Johnson, P. Skeath, R. Klein, D. Ilg, L. Wasserman, N. Fernandez, W. Freeman, J. Peele, F. Keith Perkins, E.J. Friebele, W.E. Bassett, J.G. Howard, and W. Krebs, “A Retinal Prosthesis Technology Based on CMOS Microelectronics and Microwire Glass Electrodes”, *IEEE Trans. on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 1, No. 1, pp. 73-83, 2007.
- [8] T. Schanze, L. Hesse, C. Lau, N. Greve, W. Haberer, S. Kammer, T. Doerge, A. Rentzos, and T. Stieglitz, “An Optically Powered Single-Channel Stimulation Implant as Test System for Chronic Biocompatibility and Biostability of Miniaturized Retinal Vision Prostheses”, *IEEE Trans. on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 54, No. 6, pp. 983-992, 2007.
- [9] Kurino H, Lee KW, Nakamura T, Sakuma K, Park KT, Miyakawa N, Shimazutsu H, Kim KY, Inamura K, and Koyanagi M, “Intelligent image sensor chip with three dimensional structure”, *International Electron Devices Meeting Technical Digest*, pp. 879-882, 1999.
- [10] Koyanagi M, Nakagawa Y, Lee KW, Nakamura T, Yamada Y, Inamura K, Park KT, and Kurino H, “Neuromorphic vision chip fabricated using three dimensional integration technology”, *International Solid-State Circuit Conference Digest of Technical Papers*, pp. 270-271, 2001.
- [11] T. WATANABE, R. KOBAYASHI, K. KOMIYA, T. FUKUSHIMA, H. TOMITA, E. SUGANO, H. KURINO, T. TANAKA, M. TAMAI, and M. KOYANAGI, “Evaluation of Platinum-Black Stimulus Electrode Array for Electrical Stimulation of Retinal Cells in Retinal Prosthesis System”, *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 46, 4B, pp. 2785-2791, 2007.
- [12] Tanaka T, Sato K, Komiya K, Kobayashi T, Watanabe T, Fukushima T, Tomita H, Kurino H, Tamai M, and Koyanagi M., “Fully Implantable Retinal Prosthesis Chip with Photodetector and Stimulus Current Generator”, *International Electron Devices Meeting Technical Digest*, pp. 1016-1017, 2007.
- [13] E. Zrenner, “The Subretinal Implant: Can Microphotodiode Arrays Replace Degenerated Retinal Photoreceptors to Restore Vision?,” *Ophthalmologica*, vol. 216, pp. 8-20, 2002.
- [14] T. Watanabe, R. Kobayashi, K. Komiya, T. Fukushima, H. Tomita, E. Sugano, H. Kurino, T. Tanaka, M. Tamai, and M. Koyanagi, “Evaluation of Platinum-Black (Pt-b) Stimulus Electrode Array for Electrical Stimulation to Retinal Cells in Retinal Prosthesis System,” *Jap. J. Appl. Phys.* Vol. 46, No. 4B, 2007.
- [15] J. Deguchi, T. Watanabe, K. Motonami, T. Sugimura, H. Tomita, J. C. Shim, H. Kurino, M. Tamai, and M. Koyanagi, “Retinal Prosthesis System with Telemetry Circuit Controlled by Human Eyelid Movement,” *Extended Abstracts of the 2004 International Conference on Solid State Devices and Materials*, pp. 350-351, 2004.