

Development of a Magnetoencephalograph System for Small Animals

J. E. Kim^{a,b}, I. S. Kim^a, C. S. Kang^a, H. Kwon^a, J. M. Kim^a, Y. H. Lee^a, K. Kim^{*,a,b}

^aBrain and Cognition Measurement Laboratory,

Korea Research Institute of Standards and Science(KRISS), Daejeon, Korea

^bDept. of Medical physics, University of Science and Technology(UST), Daejeon, Korea

(Received 2 July 2011 revised 3 August 2011 accepted 3 August 2011)

소동물용 뇌자도 측정 시스템 개발

김지은^{a,b}, 김인선^a, 강찬석^a, 권혁찬^a, 김진목^a, 이용호^a, 김기웅^{*,a,b}

Abstract

We developed a four-channel first order gradiometer system to measure magnetoencephalogram for mice. We used double relaxation oscillation SQUID (DROS). The diameter of the pickup coil is 4 mm and the distance between the coils is 5 mm. Coil distance was designed to have good spatial resolution for a small mouse brain. We evaluated the current dipole localization confidence region for a mouse brain, using the spherical conductor model. The white noise of the measurement system was about 30 fT/Hz^{1/2} /cm when measured in a magnetically shielded room. We measured magnetic signal from a phantom having the same size of a mouse brain, which was filled with 0.9% saline solution. The results suggest that the developed system has a feasibility to study the functions of brain of small animals.

Keywords : low-Tc SQUID, magnetoencephalography, mouse, small animal, confidence region

I. 서론

신약 개발 단계에서 동물실험은 사람에게 대한 안정성 테스트를 위한 필요한 절차이며 동물실험의 정확한 테스트 또한 요구된다. 현재까지 마우스나 래트를 이용한 뇌 연구는 주로 EEG (electroencephalogram)를 이용하여 침습적인 방

법으로 뇌파를 측정하였다. 또한 EEG는 전도도가 다른 매질을 통과하면서 공간적으로 심하게 왜곡된 전위차를 측정하게 되므로 공간적인 정확성이 좋지 않다. 즉, 전류원의 위치가 왜곡되어 나타날 수 있다. 동물 실험의 정확한 테스트를 위해 우리는 Superconducting Quantum Interference Device(SQUID)를 이용한 소동물용 생체 자기장 측정 장치를 개발 하였다. SQUID는 수 fT 정도의 자기장을 측정 할 수 있는 매우 우수한 감도의 측정장치로 뇌속의 미소 전

*Corresponding author. Phone : +82 42 868 5676
e-mail :kwkim@kriss.re.kr

류원에서 발생하는 자기장을 측정 할 수 있다 [1]. 또한 SQUID가 측정하는 자기장은 매질에 투명하므로 전류원의 위치를 좀 더 정확하게 추정할 뿐만 아니라 [2] 비침습적이고 비접촉적으로 측정이 가능하여 동물이 마취에 따른 고통 이외에 다른 고통이 따르지 않는 장점이 있다. 본 연구소에서는 고온 초전도체 SQUID를 이용한 소동물용 심자도(Magnetocardiograph; MCG)로 래트의 심장자기신호를 측정하는 데 성공하였다 [3]. 심자도 신호보다 수십배 작은 마우스의 뇌자도 신호를 측정 하기 위해서 저온 초전도 SQUID 센서를 사용하였고 마우스 심장 신호와 호흡 등 외부 잡음을 최소화 하기 위하여 1차 축방향의 수직성분을 측정하는 미분계 코일배치로 측정하였다. S. Uchida 등은 12 채널 자력계를 이용하여 래트의 뇌자도 신호를 측정하였다 [4]. 그 보고에서의 백색 잡음 에서 필드 감도는 $100 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 이고 우리 시스템에서는 약 $30 \text{ fT/Hz}^{1/2} / \text{cm}$ 이므로 더 우수한 감도로 측정이 기대된다. 본 연구에서는 마우스 뇌자도 측정을 위한 이론적인 전류원 국지화 시뮬레이션 결과를 서술할 것이다. 또한 개발한 소동물형 뇌자도 시스템의 노이즈 평가, 그리고 팬텀실험의 결과를 기술할 것이다.

II. 마우스 뇌자도 시스템

마우스 뇌에서 발생하는 수십 fT - 수백 fT의 미세한 자기장을 측정하기 위해서는 고성능의 센서가 필요하다. 본 연구에서는 자체 제작한 자속-전압 변환 계수가 큰 Double Relaxation Oscillation SQUID(DROS)를 이용하여 작은 신호를 검출 할 수 있도록 하였다 [5]. SQUID 센서는 flux-locked-loop(FLL) SQUID electronics를 이용하여 제어하며 자기신호를 전압신호로 변환하고 이 신호는 24비트 아날로그-디지털 변환 장치를 거쳐 PC에 저장된다. 센서는 4채널 SQUID의 축방향의 수직성분을 측정하는 1차 미분계를 사용하였고, 이런 형태를 채택한 이유는 소동물 뇌에서 발생하는 z축 방향으로의 자기장을 측정하는데 적합하고 외부 잡음을 상쇄시키기에 축방향 미분계가 적합하다. 또한 baseline 1 cm인 직경 4 mm 코일 4개를 정사각

형 모양으로 배치하였다. 또한 각 코일 사이의 거리는 5 mm로 공간 분해능을 좋게 하였다. 공간 나이퀴스트 샘플링 이론(spatial Nyquist sampling theorem)에 따르면 높은 공간 주파수에 대해 에일리어싱(aliasing)을 피하기 위해서는 센서간 거리 d 는 센서와 전류원 사이의 거리 z , 즉 가장 높은 공간 주파수 보다 작거나 같아야 한다 [6, 7]. 그러므로 $d \leq z$ 인 관계식이 성립한다. 우리 마우스 뇌자도 듀어의 바깥 바닥 면과 코일 사이의 거리는 4 mm이고 마우스 머리 두개골 두께는 약 1 mm 이다. 결국 센서와 마우스 머리(brain)의 거리는 5 mm가 되고 센서 간격은 5 mm이므로 나이퀴스트 이론을 만족한다고 할 수 있다. 마우스 뇌에서 나오는 fT 수준의 극미세 자기장을 측정하기 위해 검출 코일과 듀어의 밑바닥 사이의 거리를 최대한 가깝게 해야 한다. Fig. 1와 같이 듀어의 밑바닥을 얇은 사파이어로 하여 코일과의 간격이 4 mm가 되게 하였고 진공에 의한 압력차이에서도 압력을 견딜 수 있게 제작되었다. 또한 마우스 뇌에서 나오는 극미세 자기장을 측정 하기 위해 센서와의 위치를 적절히 일치시켜야 하므로 bore의 크기가 작고 테일이 긴 액체헬륨 듀어를 제작하였다. 60 Hz나 지구자장 같은 큰 자장을 제거하기 위해 실험은 자기적으로 차폐

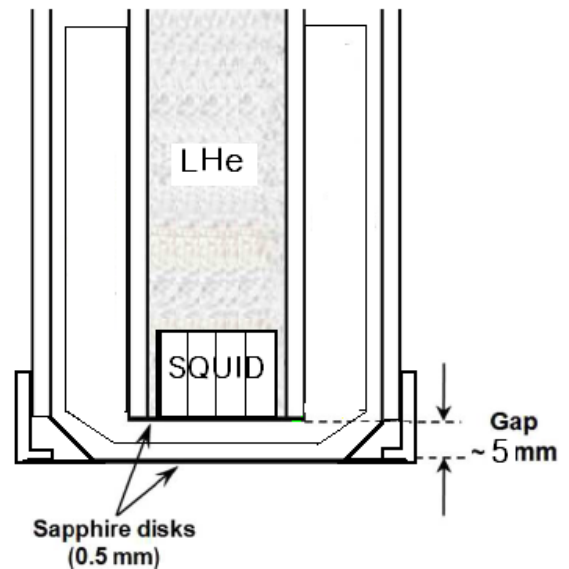


Fig. 1. Configuration of the dewar tail.

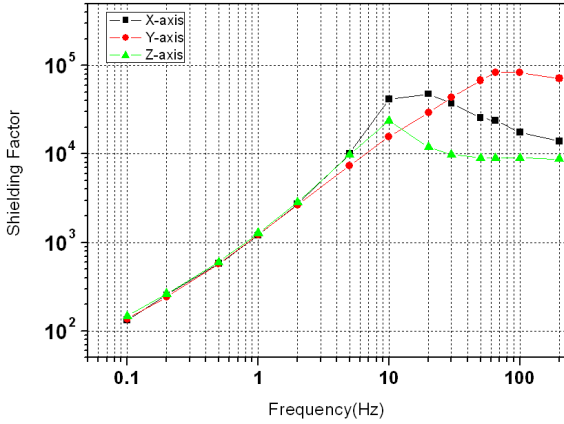


Fig. 2. Shielding factor of the magnetically shielded room.

된 공간에서 측정하게 되었다. 본 연구소에 있는 사람용 자기 차폐실에서 뇌자도 시스템 노이즈 평가와 팬텀실험이 이루어졌다. 차폐실 성능에 대한 내용은 Fig. 2에 나타나 있다. 1 Hz에서 각 방향(x, y, z 축 방향)에 대한 차폐율은 약 1300이고, 60 Hz에서 x 축 방향은 약 23900, y 축 방향은 약 83600, z 축 방향은 약 9000이다.

III. 마우스 뇌자도 전류원 국지화 시뮬레이션

MEG 전류원의 위치를 재구성할 때 많이 쓰이는 등가 쌍극자 모델(equivalent dipole models)은 전류원의 위치가 어떤 특정한 포인트에 있다고 가정한다. 하지만 재구성된 전류원은 위치나 방향에 영향을 받을 뿐 아니라 센서 위치와 신호대 잡음비(SNR) 때문에 그 전류원 주변에 특정 확률 분포를 가지고 위치하게 된다. 포인트 전류원 주변의 신뢰구간(confidence region)을 구함으로써 전류원이 한 포인트에만 있다는 잘못된 결과를 이끌지 않게 해준다. 전류원 국지화 신뢰구간을 구하는 것은 새로운 소동물용 뇌자도 시스템을 개발한 단계에서 꼭 필요한 작업이라 할 수 있겠다. 이를 우리 소동물용 MEG 시스템에 적용할 때 마우스 뇌 모델을 구형 도체 모델(spherical volume conductor model)을 사용하였다 [8]. 자유도 3개(x, y, z 축)인 95 % 신뢰도를 갖는 신뢰구간을 구하는 방법은 전류원 주변에서 약간의 위치

변화에 따라서 센서 공간의 자기장 변화가 얼마가 되는지 알아본다. 어떤 포인트 전류원 위치 변화는 리드필드 행렬(lead field matrices) \mathbf{L} 을 변화시키고 또한 자기장 필드 분포 \mathbf{F} 를 변화 시킨다. 리드필드와 자장 분포사이의 관계식은

$$\mathbf{F} = \mathbf{L}\mathbf{J} \quad (1)$$

이다. \mathbf{J} 는 전류원 위치와 방향, 크기를 나타낸다. 다시 말해 전류원이 위치 $\mathbf{q} = x, y, z$ 일 때 자장 값을 \mathbf{F} 라 하고 약간의 위치변화 $d\mathbf{q}$ (본 연구에서는 0.1 mm)만큼 x, y, z 축으로 각각 이동시켰을 때 센서 공간 자장값을 \mathbf{F}_q 라 하자. 선형 근사화를 통해

$$\frac{\delta\mathbf{F}}{\delta\mathbf{q}} \approx \frac{d\mathbf{F}}{d\mathbf{q}} = \frac{\mathbf{F}_q - \mathbf{F}}{d\mathbf{q}} = \mathbf{D} \quad (2)$$

이 된다. 여기서 \mathbf{D} 는 야코비안 행렬(Jacobian matrix)이다. 이를 전류원 공간 모든 격자 포인트(grid point)에 대해 구하고 위치변화에 대해 정규화한다. 야코비안 행렬 \mathbf{D} 에 대해 공분산 행렬 $\mathbf{D}^T\mathbf{D}$ 을 구한 다음 식과 같이 고유값

$$\mathbf{D}^T\mathbf{D} = \sum_{i=1}^m \lambda_i^2 \mathbf{v}_i \mathbf{v}_i^T \quad (3)$$

분해를 한다.

자유도 3개인 카이제곱(χ^2)분포 함수의 95 % 신뢰 구간을 가지는 값(7.816)을 r^2 이라 하면 신뢰 타원형(confidence ellipsoid)의 반 축(half-axes)에 해당하는 값은

$$\ell_i = r\lambda_i^{-1}\mathbf{v}_i N \quad (4)$$

$i = 1, \dots, m$. (i 는 자유도 개수를 나타낸다.)이다 [8]. 여기서 N 은 차폐실 내 환경 노이즈를 나타내고 우리는 150 fT라고 정의하였다. 각 격자 포인트에 대한 신뢰 부피(confidence volume)는 앞에서 구한 3개의 독립적인 고유값에 해당하는 반 축 값을 이용하여 다음 식과 같이 구한다.

$$\frac{4}{3}\pi\ell_1\ell_2\ell_3 \quad (5)$$

IV. 결과 및 논의

A. 뇌자도 시스템 노이즈 평가 및 팬텀 실험

우리 마우스 뇌자도 시스템인 Low-Tc SQUID 미분기의 자장 노이즈 스펙트럼을, 위에서 언급한, 자기 차폐실 안에서 측정하였다.

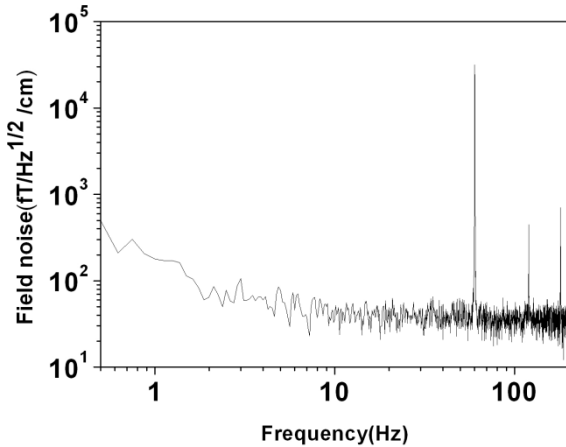


Fig. 3. Overall noise spectrum of a low-Tc SQUID gradiometer installed inside the magnetically shielded room.

측정 결과는 Fig. 3에 나타나 있다. 시스템 노이즈는 2 Hz에서 약 $64.4 \text{ fT/Hz}^{1/2}/\text{cm}$ 이고 100 Hz에서 약 $34.1 \text{ fT/Hz}^{1/2}/\text{cm}$ 였다. 이는 S. Uchida 등에 의해 구해진 필드 감도 $100 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 보다 약 3배정도 우수한 감도로 측정이 가능하다는 것을 보여준다. 또한 우리는 팬텀 실험을 통하여 마우스 뇌자도 장치의 성능을 평가하였다. 팬텀은 마우스 머리 부피와 비슷한 볼륨 형태를 가졌고 애폭시 재질로 만들었다. 그 안에 식염수를 채워 넣었다. 전류원은 두 선을 꼬아 만든 다음 볼륨 안에서 단락 시키고 양쪽으로 뺨은 모양을 만든 후 양 끝의 에나멜을 약간 벗겨 내었다. 팬텀 실험은 17 Hz 사인파를 전류의 세기를 달리하여 측정하였다. 그 중 Fig. 4에 나와 있는 것은 마우스 뇌에서 발생하는 전류원의 크기인 $2 \text{ nA}\cdot\text{m}$ 의 20배 큰 전류를 흘려 줬을 때 나오는 신호이다. 이때의 신호대 잡음비(SNR)는 약 50이고 샘플링 주파수는 2666.7 Hz 이다. 마우스 뇌에서 Fig. 4와 같은 SNR을 가진 신호가 나오도록 하기 위해서 약 400번의

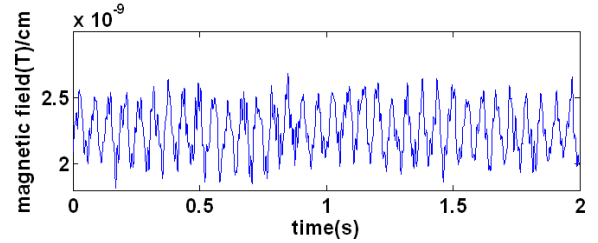


Fig. 4. Measured 17 Hz sine wave when the dipole current is $40 \text{ nA}\cdot\text{m}$. The SNR is about 50.

평균을 하면 된다는 결과가 도출된다. 마우스 뇌의 쌍극자 전류원의 크기는 S. Uchida 등에서 래트의 뇌 전류원 크기 $2.5 \text{ nA}\cdot\text{m}$ 를 참고하여 $2 \text{ nA}\cdot\text{m}$ 라 정의하였다.

B. 전류원 국지화에 따른 신뢰 부피 시뮬레이션

마우스 뇌에서 발생하는 전류원의 위치를 재구성할 때 앞에서 설명한 이유로 국지화된 전류원 주위로 오차범위를 가지게 된다. 이 오차범위를 신뢰 부피(Confidence volume)로 정의하며 Matlab을 이용하여 마우스 뇌에서의 신뢰 부피를 구하였다. 모델은 마우스 뇌 크기와 비슷한 구형 도체 모델을 사용하였다. 마우스 머리는 한 축이 다른 축 보다 약간 긴 형태를 가진다. Fig. 5에서 마우스 머리 크기를 대략 x, y, z 축에 대한 길이는 각각 0.016 m ($-0.008 \text{ m} \sim 0.008 \text{ m}$), 0.01 m ($-0.005 \text{ m} \sim 0.005 \text{ m}$), 0.006 m ($0.009 \text{ m} \sim 0.015 \text{ m}$)만큼 정의 하여 마우스 머리의 피질부분(Cortex)에서 위치 별로 전류원의 국지화 오차값을 구하였다. 센서 위치는 머리 정수리에서 5 mm 위에 위치하게 된다. 센서간 거리는 5 mm 이고 가로 세로 6개씩 정사각형 모양으로 36개의 센서를 배치하였다. 센서는 일차 미분계를 사용하였고 두 코일간 거리는 10 mm 이다. 각 격자 포인트에 대한 신뢰 부피는 크기와 회색(gray color)으로 구분 짓게 하였다. Fig. 5는 쌍극자 전류원이 놓여있는 방향에 따라 신뢰 부피가 달라지는 것을 보여준다. Fig. 5 (a), (b)는 전류원 방향이 각각 x 축, y 축을 향하고 있다.

시뮬레이션을 통해 구한 신뢰 부피 중에서 청각 담당 영역을 포함 하는 일련의 구간을 정수리 부분부터 숫자로 표시하였다. 정수리 부분에서 신뢰 부피는 전류원 방향에 상관없이

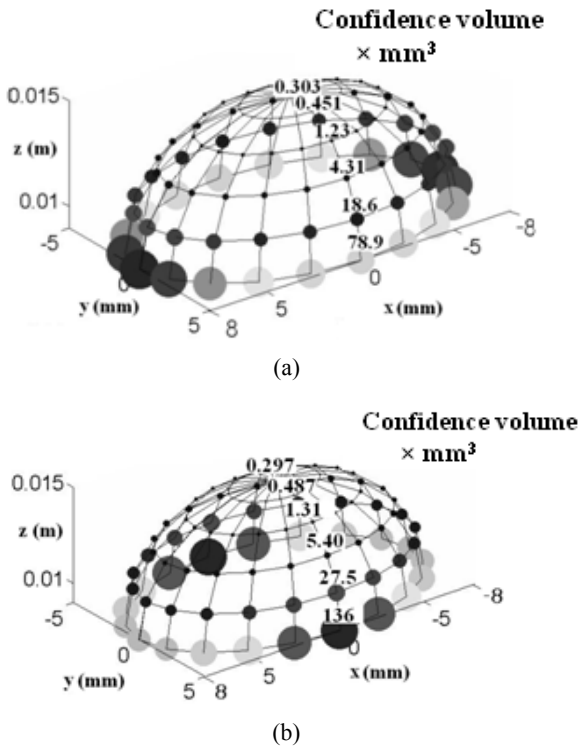


Fig. 5. Confidence volume of mouse brain by using spherical conductor model with 36 channel SQUID for computer simulation. The dipole intensity is 2 nA·m. (a) The dipole orientation is x-axis. (b) The dipole orientation is y-axis.

약 0.30 mm³로 매우 작은 국지화 오차값을 갖는다. 운동 영역과 체성 감각 영역은 정수리 부분 근처에 자리잡고 있다. 또한 청각 담당 영역은 대략 위에서 네 번째 부근에 위치하게 되는데 전류원 방향에 따라 약간 차이가 있다. 이 때의 전류원 국지화 오차는 전류원이 x축 방향으로 되어 있을 때 약간 더 작게 나왔다. 이는 전류원 재구성 시 쌍극자의 방향에 따른 영향을 고려해야 한다는 것을 암시한다.

V. 결론

시간, 공간 분해능이 우수한 SQUID를 이용해 마우스 뇌의 미소 전류원이 발생하는 자기장을 측정할 수 있는 가능성을 이번 연구를 통해 확인할 수 있었다. 100 Hz 대역폭에서 30

fT/Hz^{1/2}/cm의 감도를 가진 마우스 뇌자도 장치를 이용하여 약 1.5 pT 정도 크기를 가지는 래트의 신호를 측정 가능할 것으로 보인다 [4]. 마우스는 래트보다 몸집이 작고 뇌의 크기도 작으므로 뇌자도 신호 또한 작을 것으로 예상된다. 우리 뇌자도 시스템을 이용하여 마우스의 뇌에서 나오는 신호를 측정할 수 있다면 마우스를 이용한 신약개발의 안정성 검사나 뇌 질병 진단 등 여러 응용분야에 활용할 수 있을 거라 기대된다.

현재의 4 채널 센서를 이용해 보다 정확한 측정을 하기 위해서는 마우스 머리 위치를 옮겨 가며 마우스 머리의 좀 더 넓은 영역을 측정해야 한다. 이번 연구에서는 전류원 국지화의 신뢰 부피를 구할 때 센서 개수를 36 채널이라 가정하였다. 4 채널일 때 시뮬레이션 한 결과 36 채널일 때 보다 국지화 오차값이 2 - 5 배 정도 크게 나왔다. 센서와의 거리가 멀어짐에 따라 오차값의 차이가 더욱 커짐을 알 수 있었다.

뇌자도 시스템은 또한 구형 도체 모델에서 래디얼 방향(radial)의 전류원에 대해 측정을 못하므로 전류원 방향에 덜 민감한 EEG (Electroencephalography)와 동시 측정을 하여 전류원의 위치를 좀 더 정확하게 추정할 수 있겠다.

References

- [1] M. Hamalainen, R. Hari, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila and Lounasmaa, "Magnetoencephalography. Theory, instrumentation and applications to the noninvasive study of human brain function", Rev. Mod. Phys. vol. 65, pp. 413-497 (1993).
- [2] R.M. Leahy, J.C. Mosher, M.E. Spencer, M.X. Huang, J.D. Lewine, "A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom", Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., vol. 107, pp. 159-173 (1998).
- [3] I. S. Kim, S. Ahn, C. H. Lee, and Y. H. Lee, "Development of a Mouse Biomagnetic Measurement System by Using a High-Tc SQUID Magnetometer", IEEE Trans. Appl. Supercond., vol. 21, pp. 493-496

- (2011).
- [4] S. Uchida, K. Iramina, K. Goto, and S. Ueno, "A comparison of Iterative minimum norm estimation and current dipole estimation for magnetic field measurements from small animals", *IEEE Trans. Mag.*, vol. 36, pp. 3724-3726 (2000).
- [5] Y. H. Lee, H. C. Kwon, J. M. Kim, Y. K. Park, and J. C. Park, "Double relaxation oscillation SQUID with reference junction for biomagnetic multichannel applications", *Trans. Appl. Supercond.*, vol. 5, pp. 413-418 (1997).
- [6] A. I. Ahonen, M. S. Hamalainen, R. J. Ilmoniemi, M. J. Kajola, J. E. T. Knuutila, J. T. Stimola, "Sampling theory for neuromagnetic detector arrays", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 40, pp. 859-569 (1993).
- [7] K. Kim, Y. H. Lee, H. Kwon, J. M. Kim, I. S. Kim, Y. K. Park, "Optimal sensor distribution for measuring the tangential field components in MCG", *Neurol. Clin. Neurophysiol.*, vol. 60, pp. 1-4 (2004).
- [8] J. Sarvas, "Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem", *Phys. Med. Biol.*, vol. 32, pp. 11-22 (1987).