

# 뇌심부 집중 자극을 위한 다채널 교차 단펄스전기자극법 개발

최다솜<sup>1†</sup>, 이상준<sup>1†</sup>, 임창환<sup>1,2,3\*</sup>

한양대학교 융합전자공학과<sup>1</sup>

한양대학교 전기·생체공학부 바이오메디컬공학과<sup>2</sup>

한양대학교 HY-KIST 바이오융합학과<sup>3</sup>

## Multi-channel Intersectional Short Pulse Stimulation for a Focal Stimulation of Deep Brain Areas

Da Som Choi<sup>1†</sup>, Sangjun Lee<sup>1†</sup>, Chang-Hwan Im<sup>1,2,3\*</sup>

1 Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

2 Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

3 Department of HY-KIST Bioconvergence, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

\*.ich@hanyang.ac.kr

### Abstract

Recently, intersectional short pulse stimulation (ISPS) was proposed as a novel technique to focally stimulate a target in deep brain structures by rapidly switching the injection current using multiple electrode pairs so that sufficient electric field for eliciting neural spiking can be delivered to the target. However, it has not been studied whether the conventional ISPS could effectively avoid stimulating unwanted cortical regions. To address this issue, we suggested the multi-channel ISPS as a new stimulation approach, in which multiple current patterns obtained from 61 channels were sequentially injected instead of using electrode pairs. We investigated the feasibility of multi-channel ISPS for three different deep brain structures including the hippocampus, thalamus, and subthalamic nucleus and compared the effectiveness with the conventional approaches. Our findings suggested that multi-channel ISPS is expected to be used for improving the efficacy of noninvasive deep brain stimulation technology.

### 1. 연구 배경

최근 비침습적인 방법으로 뇌심부를 자극하는 새로운 기술들이 선보이고 있다. 최근 뇌심부를 비침습적으로 자극할 수 있는 새로운 기술들이 제안되고 있으며, 그 중 하나인 교차 단펄스 전기 자극법(intersectional short pulse stimulation; ISPS)은 뇌심부에 위치한 뉴런의 neural spiking을 유도하는 방법이다[1]. ISPS에서는 여러 개의 독립적인 전극 쌍으로부터의 전류를 마이크로 초 단위의 펄스로 빠른 시간 내 순차적으로 주입을 하며, 이 기술의 메커니즘은 뉴런 막의 time constant (5-20ms) 내에서는 연속 자극에 의한 전계가 누적됨을 이용하여, 각 전극 쌍으로부터 생성된 연속적인 전계를 시간적으로 통합하여 뇌심부 영역에서 suprathreshold (사람에서는 1 V/m) 보다 강한 전계를 발생시키는 것이다. 기존 논문에서는 동물 실험을 통해 ISPS의 효과를 검증했다. 그러나, 사람의 복잡한 해부학적 구조와 전기 전도도의 비등방성으로 인해 해당 기술을 적용하더라도 뇌심부를 선택적으로 자극하는데 어려움이 있을 수 있다. 또한, 이전 ISPS 연구에서 사용된 여러 전극쌍들의 위치는 크게 다르지 않았으며, 이는 결국 두피에도 강한 자극을 유도할 수 있다[2]. 이러한 문제를 해결하기 위해, 본 연구는 새로운 방법인 다중 채널 ISPS를 제안하였다. 이 방법은 전극쌍 대신 61개의 전극으로부터 최적화된 전류 패턴을 사용하여, 기존 방법보다 더 집중적으로 뇌심부 목표 부위를 자극하도록 하였다. 본 연구에서는 최적화를 통해 다채널 ISPS의 여러 전류 패턴을 계산했으며, 시뮬레이션을 통해서 해당 기술이 피질의 자극을 피하면서 선택적으로 뇌심부 타겟을 자극하는 것을 확인했다. 또한, 본 기술의 효과를 기존 ISPS와 다중 채널 경두개직류자극법(transcranial direct current stimulation; tDCS)과 비교하였다.

### 2. 연구 방법

개인의 자기공명영상(magnetic resonance image; MRI)을 기반으로 제작된 3차원 유한요소(FE) 머리 모델을 사용하여 컴퓨터 시뮬레이션을 수행하였다. 10-10 EEG 전극 배치법에 따라 61개의 전극을 두피에 부착하였으며, 유한요소법(finite element method; FEM)을 이용하여 라플라스 방정식을 풀어서 머리 내부의 전계를 계산하였다. 본 연구에서는 10개의 전류 패턴을 적용하는 것으로 가정하였으며, ROI는 3개의 다른 뇌심부 영역의 특정 표면점으로, 우측 해마의 전방 영역(HC), 우측 시상하부의 전방 핵 영역(TM), 및 우측 하부 핵의 상부 영역(STN)으로 설정하였다. 다른 전류 패턴과 전계가 겹치지 않으면서 자극 대상의 전계는 최대를 이루는 다중 전류 패턴을 계산하기 위해, 목적함수를 최대화하는 볼록 최적화(Convex optimization; CVX) 알고리즘이 사용되었다. 목적 함수는 원하는 방향에서의 ROI 전계 값으로, 다음과 같이 설정되었다(식1).

$$\int_{\Omega_{ROI}} (\mathbf{E}^n(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{d}(\mathbf{r})) d\mathbf{r}, \quad (1)$$

여기서,  $\mathbf{E}^n(\mathbf{r})$ 은 n번째 전류 패턴을 적용했을 때의 ROI의 전계 벡터이며,  $\mathbf{d}(\mathbf{r})$ 은 ROI의 전계 방향이다. 본 연구에서는 전계 방향을 x-방향으로 설정했으며, 전류패턴의 총 주입 전류는 2mA, 각 전극에서는 0.5mA 이하의 전류가 주입된다고 가정하였다. 또한, 두번째 전류 패턴부터는, 피질 영역의 자극을 최대한 피하기 위해 이전 전류 패턴을 적용했을 때 자극이 많이 되는 피질 영역을 피해 전계가 형성되도록 제약 조건을 추가로 설정하였다. 자극이 많이 되는 영역 범위는 이전 전류 패턴들을 적용했을 때의 전계 크기가 최대값의 70% 이상에 해당하는 범위로 정하였다. 최적화로 구해진 10개의 전류 패턴의 전계값을 더한 후, ROI의 전계값이 1 V/m, 즉 뉴런에서의 neural spiking에

필요한 전계값이 되도록 전체 주입 전류 크기를 조정하였다. 기존 ISPS 방법은 2개의 전극, 즉 한 개의 전극쌍이 하나의 전류패턴을 형성하는 것으로 가정하여 10쌍의 전류패턴을 구하였으며, 다중 채널 tDCS 방법은 다중 채널 ISPS의 첫 번째 전류 패턴으로 가정하였다. 동일한 조건에서의 비교를 위해, 각 방법에서 주입되는 총 전류 크기를 다중 채널 ISPS와 동일하게 맞춘 후 주요 지표를 비교하였다.

### 3. 연구 결과

본 연구가 제시한 다중 채널 ISPS는 기존 ISPS 및 다중 채널 tDCS 방법과 비교하였을 때, 모든 ROI에 대하여 상대적으로 적은 피질의 영역을 자극하였다 (그림 1-3). 그림에서 보는 바와 같이, 다중 채널 ISPS에서는 우측 측두엽 피질만이 자극되었고, 기존 ISPS에서는 양측 측두엽 피질이 모두 자극을 받았다. 이는 다중 채널 ISPS가 기존 ISPS에 비해 더 적은 피질 영역을 자극하면서 뇌심부에 위치한 ROI 영역을 집중적으로 자극할 수 있음을 암시한다. 다중 채널 tDCS의 경우, 다른 자극법에 비해 상대적으로 강한 전계가 피질 영역에 전달됨을 보였다. 이는 tDCS가 neural spiking을 유도하기 위해서는 높은 전류를 주입할 필요가 있음을 나타내는데, 이는 사실 상 안전성 문제로 인해, 실제 사용에서는 달성하기 어렵다고 판단된다.

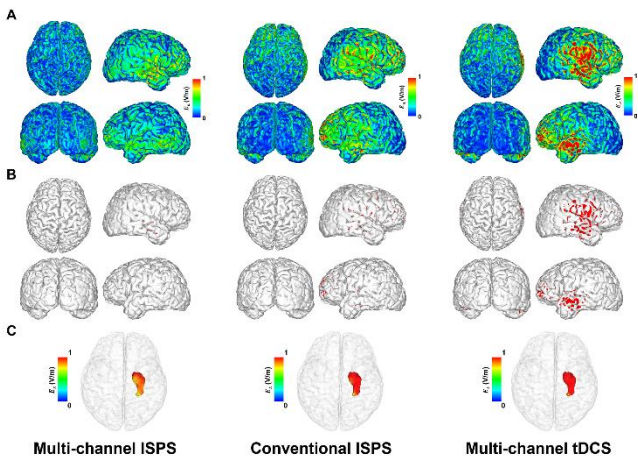


그림1. 다중 채널 ISPS, 기존 ISPS, 다중 채널 tDCS 적용했을 때, 피질에서의 수직 방향 전계 분포와 1 V/m 이상 전계 값을 가지는 영역 및 ROI(HC) 전계 분포

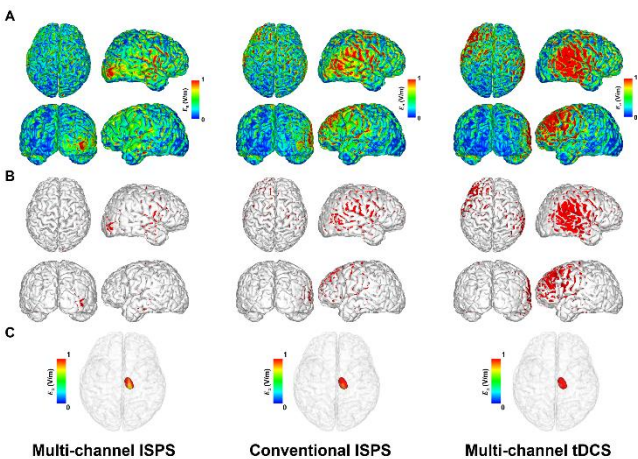


그림2. 다중 채널 ISPS, 기존 ISPS, 다중 채널 tDCS 적용했을 때, 피질에서의 수직 방향 전계 분포와 1 V/m 이상 전계 값을 가지는 영역 및 ROI(TM) 전계 분포.

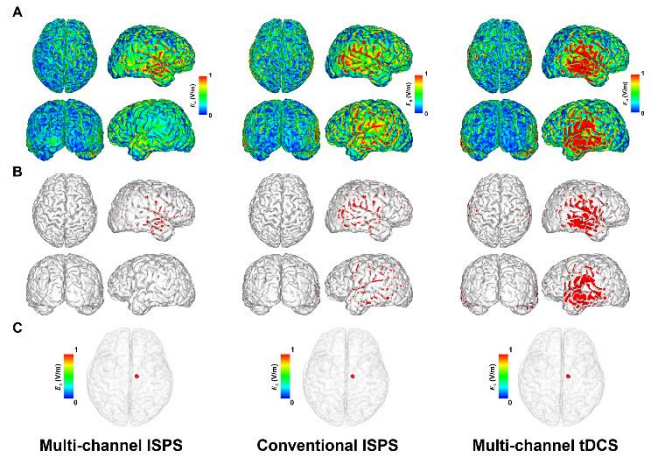


그림3. 다중 채널 ISPS, 기존 ISPS, 다중 채널 tDCS 적용했을 때, 피질에서의 수직 방향 전계 분포와 1 V/m 이상 전계 값을 가지는 영역 및 ROI(STN) 전계 분포

좀 더 정확한 비교를 위해, 각 방법에서 1 V/m 이상의 전계 값을 가지는 피질 면적을 계산했을 때, 다중 채널 ISPS에 대한 자극 면적은 다른 방법들에 비해 2배 이상 적었다 (표1).

본 연구를 통하여, 다중 채널 ISPS가 뇌심부 영역을 자극하는데 있어서 기존 ISPS 및 다중 채널 tDCS보다 효과적으로 원치 않는 피질 자극을 줄일 수 있음을 확인하였다.

| 자극방법       | Area (mm <sup>2</sup> ) | E <sub>target</sub> (V/m) | C <sub>max</sub> (V/m) | C <sub>mean</sub> (V/m) |
|------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>HC</b>  |                         |                           |                        |                         |
| 다중 채널 ISPS | 574                     | 1.00                      | 1.64                   | 1.25                    |
| 기존 ISPS    | 4066                    | 1.16                      | 1.92                   | 1.47                    |
| 다중 채널 tDCS | 9449                    | 1.37                      | 2.45                   | 1.88                    |
| <b>TM</b>  |                         |                           |                        |                         |
| 다중 채널 ISPS | 6748                    | 1.00                      | 2.00                   | 1.52                    |
| 기존 ISPS    | 14849                   | 1.12                      | 2.33                   | 1.77                    |
| 다중 채널 tDCS | 26136                   | 1.26                      | 3.74                   | 2.85                    |
| <b>STN</b> |                         |                           |                        |                         |
| 다중 채널 ISPS | 5379                    | 1.00                      | 2.04                   | 1.58                    |
| 기존 ISPS    | 11087                   | 1.08                      | 2.14                   | 1.66                    |
| 다중 채널 tDCS | 18433                   | 1.26                      | 3.22                   | 2.46                    |

표1. 다중채널 ISPS, 기존 ISPS, 다중 채널 tDCS 적용했을 때, 각 ROI에서의 주요 지표 값. Area는 1 V/m 이상의 전계 값을 가지는 피질 면적, E<sub>target</sub>은 ROI의 전계 값, C<sub>max</sub>는 피질 최대 전계 값, 그리고 C<sub>mean</sub>은 자극이 많이 되는 피질의 평균 전계 값을 나타냄.

### 4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단을 통해 미래창조과학부의 뇌과학원천기술개발사업으로부터 지원을 받아 수행하였음 (NRF-2019M3C7A1031278).

### 5. 참고 문헌

- [1] Vöröslakos, M., et al., *Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans*. Nature communications, 2018. 9(1): p. 1-17
- [2] Huang, Y. and L.C.J.B.s. Parra, *Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets?* 2019. 12(1): p. 30-40.